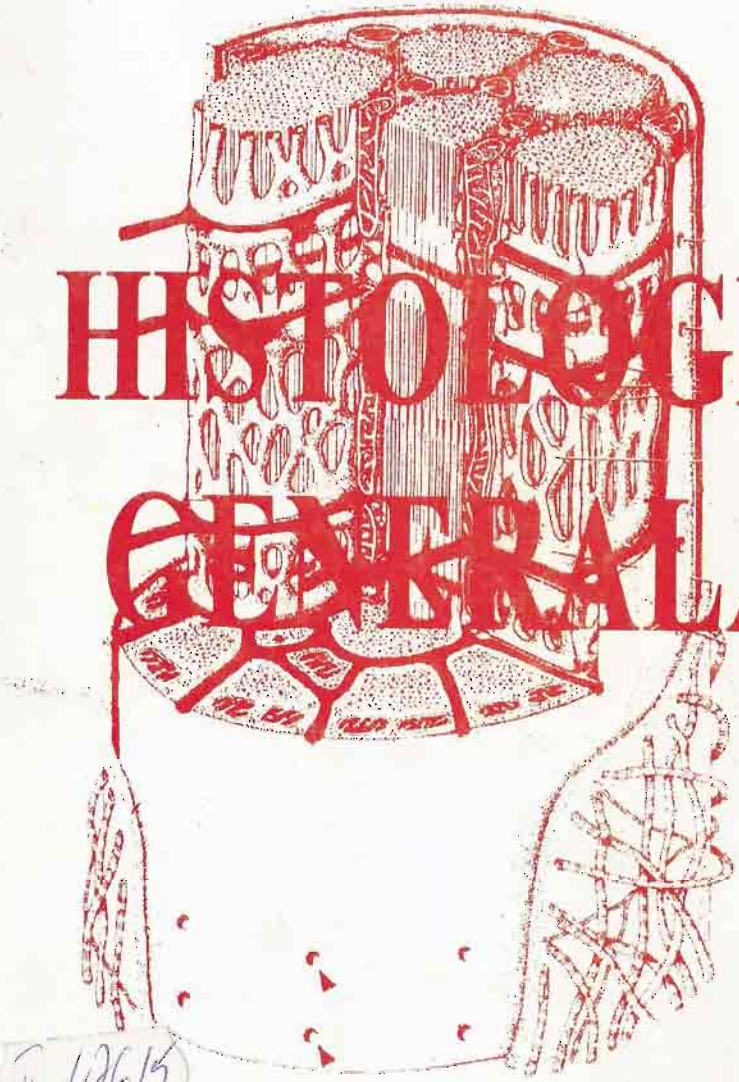
CORNELIA AMĂLINEI

# HISTOLOGIE GENERALĂ



II 42615

EDITURA CORSON

CORNELIA AMĂLINEI

# HISTOLOGIE GENERALĂ

BIBLIOTECA U.M.F. IASI
BARCOD: 1351072388

Inv. 350068
BIBLIOTECA U.M.F. IASI
Cota II - 47615

EDITURA CORSON

# ȚESUTUL EPITELIAL

**Țesutul epitelial** prezintă următoarele caracteristici particulare:

- Conține predominant elemente celulare situate în **contiguitate**, apoziționate pe o mare porțiune din suprafața lor, cu numeroase joncțiuni intercelulare
- Toate celulele componente prezintă un citoschelet compus din filamente intermediare de **citokeratină**
- Reprezintă un țesut relativ pur, conținând doar celule de natură epitelială
- Este **avascular**, fiind nutrit prin difuziune de la țesutul conjunctiv subdiacent
- Este separat și în același timp alipit de țesutul conjunctiv printr-o structură acelulară denumită **membrană bazală**, produsă de ambele țesuturi învecinate; aceasta funcționează ca o membrană selectivă, asigurând trecerea substanțelor nutritive spre epiteliu și a produșilor de catabolism spre țesutul conjunctiv; poate fi evidențiată prin tehnica acid periodic-reactiv Schiff (PAS), în care devine roșie-violacee și prin tehnica impregnării argentice, în care apare neagră
- Este inervat mai ales de terminații nervoase senzoriale
- Prezintă o capacitate ridicată de **regenerare**, pe seama unor celule nediferențiate, cu o înaltă capacitate de mitoză
- Prezintă **polarizarea** organitelor celulare
- Prezintă originea în toate cele trei foițe embrionare (ecto-, endo- și mezoderm).

## Ţesutul epitelial de tapetare

Ţesutul epitelial de tapetare îşi are originea în ectoderm (epiteliul cornean şi epidermul), endoderm (epiteliul intestinal) şi mezoderm (epiteliul renal, epiteliul tractelor genitale, endoteliile şi mezoteliile), realizând foiţe care acoperă sau tapetează în interior organele. Epiteliile de suprafaţă prezintă adaptări funcţinale, ceea ce determină clasificarea lor pe baza a două criterii:

- Histoarhitectonic
- Citologic.

Criteriul **histoarhitectonic** se referă la tipul de contact cu membrana bazală:

- când toate celulele se ancorează pe membrana bazală se realizează un **epiteliu simplu** sau unicelular
- când numai unul din straturile celulare vine în contact cu membrana bazală se realizează **epitelii stratificate**.

Criteriul **citologic** se referă la tipurile morfologice ale celulelor epiteliale:

- Celula **pavimentoasă** sau scuamoasă reprezintă o celulă aplatizată
- Celula **cubică** sau prismatică poligonală sau prismatică joasă reprezintă o celulă a cărei înălţime este aproximativ egală cu diametrul său transvers
- Celula **prismatică înaltă** sau cilindrică reprezintă o celulă a cărei înălţime este dimensiunea cea mai mare.

Conform acestor tipuri morfologice, **epiteliile simple** pot fi de trei tipuri:

- **Epitelii simple pavimentoase** (endotelii, mezotelii, epiteliul alveolar, foiţa externă a capsulei Bowman, segmentul subţire al ansei Henle, rete testis), care îndeplinesc o funcţie de barieră selectivă, împiedicând sau

permiţând difuziunea anumitor substanţe, prin intermediul joncţiunilor strânse, cât şi coordonarea activităţii celulare, prin intermediul joncţiunilor de comunicare; este alcătuit din celule aplatizate, în secţiunile perpendiculare pe planul epiteliului, cu citoplasama redusă, mai abundentă central, perinuclear, nucleul apărând aplatizat, fie poligonale, la examinarea în suprafaţă, nucleii unici, centrali fiind de aspect rotunjit

- **Epitelii simple cubice** (tubii contorţi renali, ductele glandulare, suprafaţa ovarului, foliculii tiroidieni, plexurile coroide) compuse din celule cuboidale, cu nuclei unici, rotunzi, centrali, în secţiunile verticale şi poligonale, mult mai reduse dimensional comparativ cu celulele pavimentoase, în vederile de suprafaţă
- **Epitelii simple prismatice**:
  - **neciliate** (intestin-fig. 1, stomac, ducte glandulare mari)
  - **ciliate** (uter, trompe uterine, bronhiole, sinusuri paranazale, canalul ependimar).

În cadrul **epiteliilor stratificate** se remarcă prezenţa următoarelor straturi:

- **strat bazal** sau de regenerare, cu celule cubico-prismatice, situate pe o membrană bazală ondulată, în scopul creşterii suprafeţei de contact cu ţesutul conjunctiv subdiacent
- **straturi intermediare**, în număr variabil, cu forme diverse (polimorfe)
- **strat superficial,** din care se desprind celule care sunt eliminate.

În cazul **epiteliilor stratificate**, denumirea este conferită de **morfologia celulelor din stratul superficial**, deosebindu-se următoarele trei tipuri:

- **Epitelii stratificate pavimentoase**, în care celulele intermediare devin treptat aplatizate, stratul superficial fiind alcătuit din celule pavimentoase, de două tipuri:

- fără nuclei, citoplasma fiind înlocuită cu o scleroproteină dură-keratina, conferind rezistența la abraziune și deshidratare - **epiteliu stratificat pavimentos keratinizat (epiderm)**, situat deasupra dermului, intrând în alcătuire pielii, cu două variante:
  - ✓ **Epiderm gros** (fig. 2), situat la nivelul palmelor și plantelor, fiind alcătuit din următoarele straturi:
    - Strat **bazal**, cu celule cubico-prismatice de regenerare atașate prin numeroși hemidesmozomi la membrana bazală
    - Strat **spinos**, cu 6-10 straturi de celule poligonale joncționate prin **desmozomi** numeroși, cu spații inter-celulare lărgite, în care se descrie un sistem labirintic de canale interfaciale, aspecte observabile ca un material nisipos sau cu aspect de"spini" în spațiile dintre celule, în microscopia optică
    - Strat **granulos**, alcătuit din celule rombice, axul mare fiind paralel cu al membranei bazale, nuclei ovalari, citoplasma încărcată cu granule bazofile de **keratohialină**, un precursor al keratinei
    - Strat **lucios**, cu celule aplatizate, cu nucleii piknotici sau lizați și cu citoplasma încărcată cu un alt precursor al keratinei, **eleidina**, care îi conferă un aspect acidofil, refringent, strălucitor
    - Strat **cornos**, cu grosime egală cu a celorlalte straturi adiționate, alcătuit din scuame sau "solzi" celulari, fără nuclei, încărcați complet cu **keratină**, care le conferă acidofilia
  - ✓ **Epiderm subțire** (fig 3), pe restul corpului, alcătuit din:
    - Strat **bazal**

- Strat **spinos**, cu 4-6 straturi
- Strat **granulos** discontinuu
- Strat **cornos**, cu o grosime redusă

➢ Cu nuclei, cu o cantitate redusă de keratină fără a suferi procesul de keratinizare datorită umectării de către secreţiile glandelor situate la nivelul respectiv (cavitatea bucală, esofag, corzi vocale, epiteliul anterior al corneei, faringe, vagin, anus), denumit **epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat** (fig. 4), alcătuit din:

- Strat **bazal**
- Strat **intermediar** cu celule poligonale
- Strat **superficial** sau **descuamant** cu celule aplatizate, nucleate.

- **Epitelii stratificate cubice-bistratificat cubic** (ductele excretoare ale glandelor sudoripare-fig. 5), realizat prin suprapunerea a două straturi de celule cubice, cu nuclei rotunzi:
  - stratul **bazal** cu rol în regenerare
  - stratul **superficial**.
- **Epitelii stratificate prismatice** (ducte excretorii mari, uretra cavernoasă), compuse din:
  - Strat **bazal**
  - Strat **intermediar**, cu 1 sau mai multe şiruri de celule poligonale
  - Strat **superficial**, cu celule prismatice.

Alături de tipurile descrise se mai pot adăuga şi **epiteliile pseudostratificate** (trahee-fig. 6, bronhii, cavitatea nazală, ducte excretorii ale glandelor salivare), în care toate celulele se ancorează pe membrana bazală dar prezintă înălţimi diferite, astfel încât nu ajung toate la suprafaţă, ceea ce crează o falsă impresie de stratificare. Epiteliile pseudostratificate sau de tip respirator sunt alcătuite din următoarele tipuri de celule:

- Celule **mature**, cu înălțimea cât tot epiteliul, atingând lumenul, mai largi spre suprafață, de două tipuri: **ciliate** și **caliciforme**
- Celule **în curs de diferențiere** spre cele mature, cu înălțime intermediară
- Celule **bazale**, mici , de regenerare
- Celule mici, granulare, mucoase sau **celule "în perie"**, care conțin granule mici, cu conținut mucigen, cu microvili numeroși apicali, reprezentând celule caliciforme care au eliminat mucusul și realizând sinapse cu terminații nervoase aferente, putând îndeplini și funcția de receptori senzoriali
- Celule granulare mici **neuroendocrine** care aparțin Sistemului neuroendocrin difuz (DNES), cu granule situate infranuclear care conțin bombezină, calcitonină și enkefaline.

**Uroteliul** reprezintă epiteliul care tapetează căile urinare. Acest tip a fost considerat inițial ca o formă de tranziție între epiteliul prismatic și cel stratificat pavimentos. Datorită adaptării sale la schimbările de volum, uroteliul prezintă o mare plasticitate, demonstrată de aspectele variabile corespunzătoare gradului de distensie în momentul fixării, astfel:

În stadiu de **vacuitate** sau de contracție, uroteliul (fig. 7) apare situat pe o membrană bazală ondulată, fiind alcătuit din mai multe straturi:

- Stratul **bazal**, cu celule cubico-prismatice, de regenerare
- Stratul **intermediar**, cu celule poligonale, fuzifome și cu aspect de "rachetă de tenis"
- Stratul **superficial**, cu celule mai mari, prezentând în mod caracteristic suprafața liberă de aspect

rotunjit, mai acidofil, conferit de prezența cuticulei, fiind denumite celule în "**umbrelă**".

În stadiu de **plenitudine** sau de distensie, uroteliul apare mai subțire, fiind alcătuit din două straturi:

- Strat **bazal**, cu celule cubice, în care este inclus și stratul intermediar ale cărui celule glisează printre celulele de regenerare datorită unor fine prelungiri care le atașează la membrana bazală
- Strat **superficial** cu celule pavimentoase mari care acoperă mai multe celule subdiacente, provenit din celulele în "umbrelă" etalate.

Țesutul epitelial de acoperire vine în contact cu țesutul conjunctiv (prin membrana bazală) și cu mediul extern sau intraluminal, polarizarea fiind evidentă: un pol bazal spre membana bazală și un pol apical opus, cu distribuția asimetrică a moleculelor membranei plasmatice și a organitelor proporțional cu gradul specializării, deosebindu-se mai multe domenii, după cum urmează:

**Domeniile apicale** conțin $H^+$-ATP-ază, hidrolaze, canale ionice pentru $Na^+$, proteine de transport via glicozil-fosfatidil inozitol. Funcțiile îndeplinite de acest domeniu sunt: reglarea preluării nutrimentelor, a apei, eliberarea produșilor de secreție, protecție.

**Domeniile bazo-laterale** conțin canale anionice pentru $Cl^-$, $HCO_3^-$, $Na^+/K^+$-ATP-ază, receptori pentru hormoni, neurotransmițători, factori de creștere. Funcțiile acestor domenii sunt de recepție și transducție a semnalelelor, de generare de gradienți ionici și reprezintă situsuri ai secreției constitutive.

La nivelul zonei bazale a domeniului bazo-lateral se dispun situsuri de cuplare pentru constituienții moleculari ai laminei bazale.

Menținerea diferențelor regionale membranare se realizează prin sortarea proteinelor nou-sintetizate în rețeaua

trans-golgiană. pe baza secvenţei semnalelor specifice şi segregarea lor în vezicole separate pentru transport şi fuzionarea cu domeniul de suprafaţă adecvat. Joncţiunile strânse care înconjură polul apical al celulelor, cât şi restricţia cuplării proteinelor membranare la citoscheletul citoplasmei subdiacente contribuie la separarea celor două tipuri de domenii.

La nivelul zonelor laterale se realizează joncţiuni de adeziune, cu restricţia circulării materialelor spre sau dinspre lumene. Joncţiunile sunt de mai multe tipuri, după cum urmează:

- **Complexele joncţionale** (fig. 8) sunt alcătuite din trei componente în microscopia electronică.

1. **Joncţiunile strânse** (**zonula occludens**), extinse pe o distanţă de 0,1-0,3 μm, înconjură perimetrul apical al celulelor adiacente, cu fuziunea foiţelor externe ale membranei plasmatice în 2-4 puncte, prin proteine transmembranare de tipul **ocludinei**, cu greutate moleculară de 65 KDa, realizând creste joncţionale. Proteinele asociate care participă la constituirea acestor joncţiuni sunt: **ZO-$_1$, ZO-$_2$, cingulina**, realizând legătura cu citoscheletul. Funcţia acestor joncţiuni este de barieră pentru proteinele integrale între domenii şi pentru pasajul paracelular al moleculelor mari şi mici.
2. **Joncţiunile intermediare** (**zonula adherens**) delimitează un spaţiu de 10-20 nm, conţinând un material de densitate redusă în microscopia electronică, cu fine striaţii transversale, înconjură tot perimetrul celulelor epiteliale imediat subdiacent joncţiunilor strânse.

Aceste joncţiuni sunt realizate prin **cadherine E** (clasice) cuplate intracelular la:

- **cateninele** α, β, γ (**plakoglobina**)
- **proteina p120**
- **vinculină**

- **radixină**
- **zixină**
- **α-actinină** (proteină asociată actinei).

O componentă a joncțiunilor intermediare o constituie **placa subplasmalemală densă**, alcătuită din filamente de **actină**. În spațiul intermediar se află moleculele de adeziune celulară specifice joncțiunilor aderente, cu greutate moleculară de 135 KDa (**A-CAM**, adherens junction-specific cell adhesion molecule). Funcția acestei joncțiuni este de a realiza coeziunea celulelor epiteliale și stabilizarea specializărilor polului apical.

3. **Desmozomul (macula adherens)** care delimitează un spațiu intercelular de 15-20 nm, reprezentând un situs adeziv mic, discoidal, care poate fi situat și înafara complexelor joncționale. Desmozomii sunt constituiți dintr-o placă densă de proteine, cu grosime de 10-15 nm, alcătuită din **cadherine desmozomale**, din care au fost identificate:
   - **desmogleina I**, de 169 KDa, situată și în spațiul intercelular și în placa densă
   - **desmocolina I**, de 130 KDa
   - **desmocolina II**, de 115 KDa
   - **desmoplakina I**, de 250 KDa, situată mai ales în partea internă a placii dense
   - **desmoplakina II**, de 215 KDa, situată mai ales în partea internă a placii dense
   - **plakoglobina**, de 183 KDa, situată mai ales în placa densă
   - **polipeptidul bazic**, de 75 KDa, situat mai ales în placa densă
   - **desmiokina**.

Cadherinele desmozomale sunt cuplate cu filamentele intermediare de citokeratină, printr-o zonă satelită de densitate moderată, situată subdiacent plăcilor dense, contribuind la stabilitatea epiteliului.

Integritatea desmozomilor este calciu-dependentă, demonstrată de disocierea celulelor la tratarea cu un agent chelator.

La nivelul epiteliilor prismatice se găsesc desmozomi dispersați și joncțiuni de tipul **puncta adherentes**, caracterizată prin prezența unei densificări moderate subplasmalemale, fără desmoplakină, ci cu **α-actinină** și **vinculină**, funcționând ca situsuri de atașare pentru sistemele contractile bazate pe actină.

- **Joncțiunile gap** sau **de comunicare** sau **nexus** (fig. 9), delimitând un spațiu intercelular de 2-3 nm, sunt mai frecvente în sistemul nervos central, în mușchiul cardiac și neted. Aceste joncțiuni cuplează metabolic și electric celulele adiacente. Joncțiunile gap sunt alcătuite din șiruri ordonate de subunități, denumite **conexoni**, sub forma a șase subunități cilindrice, cu o lungime de 7,5 nm, alcătuite dintr-o proteină, denumită **conexină**, aranjată în rozetă, în jurul unui tunel central cu diametrul de 1,5-2 nm. Alinierea precisă a acestor componente realizează un canal ce permite trecerea ionilor, a moleculelor sub 12000 Da. Permeabilitatea acestor joncțiuni este influențată de pH și de concentrația calciului.
- **Interdigitațiile laterale** reprezintă proiecții neregulate, digitiforme care interconectează celulele adiacente.

La nivelul regiunii bazale se descriu următoarele structuri:

- **Lamina bazală** este o structură extracelulară de suport, de 20-100 nm grosime, vizibilă în microscopia electronică și în colorațiile PAS și argentică. Lamina bazală este compusă din:
  - **colagen tip IV**, alcătuit din trei lanțuri α care își mențin peptidul terminal împiedicându-le astfel asamblarea în fibre

- **laminină**, un trimer de 900 KDa, cuplându-se cu un capăt la receptorii specifici din membrana bazală şi cu celălalt capăt la colagenul din lamina densa
- **entactină**
- **fibronectină**, un dimer situat în partea opusă celulelor, realizând ataşarea fibrelor de reticulină la stroma subdiacentă
- proteoglicani bogaţi în **heparan-sulfat**, mai abundent în lamina densa, realizând un filtru selectiv, prin încărcarea sa negativă
- **colagen tip VII**.

Lamina bazală este compusă din două zone:

- **Lamina lucida** sau **rara**, de 40-50 nm, bogată în laminină
- **Lamina densa**, de 40-50 nm, alcătuită dintr-o reţea densă de colagen tip IV, laminină, proteoglicani, situată în vecinătatea laminei reticulare a ţesutului conjunctiv subdiacent.

Lamina bazală împreună cu **lamina reticularis** (alcătuită din colagen tip III), compun membrana bazală observabilă în microscopia optică.

**Fibrilele de ancorare**, de tipul **colagenului de tip VII** sunt dispuse sub forma unor anse în jurul celorlalte fibre de colagen din ţesutul conjunctiv, pornind de la membrana bazală şi se termină în **plăcile de ancorare**, structuri asemănătoare laminei densa (colagen tip IV şi VII). Aceste fibrile sunt mai numeroase în derm.

**Funcţiile membranei bazale sunt:**

- Suport pentru epitelii
- Conferă rezistenţă la întindere şi flexibilitate
- Substrat care ghidează migrarea celulelor nou formate da la marginile unei plăgi, pentru a restabili continuitatea epiteliului lezat

- Filtru molecular, evident mai ales la nivel renal, cu pori delimitați de o rețea de colagen tip IV.

- **Hemidesmozomii** (fig. 10) reprezintă joncțiuni specializate, fiind echivalentul a jumătate de desmozom. Această joncțiune mediază adeziunea celulelor epiteliale la matricea extracelulară subdiacentă. Hemidesmozomii sunt alcătuiți dintr-o placă citoplasmatică densă de **desmoplakină** unită prin proteine receptor transmembranare, denumite **integrine**, la lamininele din lamina bazală. La acestea se adaugă **filamentele de ancorare**, compuse din **colagen tip VII** din lamina bazală care se extind subdiacent și se inseră pe plăcile de **colagen tip IV**, denumite **plăci de ancorare**. Filamentele de keratină (tonofilamente) din celule se termină în plăci, realizând legătura dintre citoschelet și matricea extracelulară. În **pemfigoidul bulos** se remarcă prezența autoanticorpilor anti-hemidesmozomi care conduc la apariția de vezicule cronice generalizate.
- **Contactul focal** se realizează prin **integrine**. Integrinele sunt heterodimeri transmembranari, alcătuiți din subunități $\alpha$ și $\beta$, extremitatea extra-celulară conținând domenii care recunosc componentele matricei extracelulare, extremitatea intra-citoplasmatică legându-se la **talină** și aceasta la **vinculină** care, prin **$\alpha$-actinină**, se cuplează la **actină**.
- **Labirintul bazal** (fig. 11) este realizat de falduri ale membranei plasmatice bazale care compartimentează numeroase mitocondrii. Labirintul bazal îndeplinește rolul de a amplifica suprafața, aduce pompele ionice $Na^+/K^+$ ATP-azice din membrana plasmatică în vecinătatea sursei lor de energie, deoarece ATP este produs în mitocondrii.

La nivelul polului apical se constată o diversitate de specializări, după cum urmează:

- **Microvilii** reprezintă proiecții digitiforme ale epiteliului, cu o lungime de 1-2 μm și un diametru de 0,1 μm care au rolul

de a creşte suprafaţa de contact a polului apical cu lumenul. Microvilii sunt acoperiţi de **glicocalix**, o structură PAS pozitivă, alcătuită din lanţuri oligozaharidice cuplate covalent la proteinele şi glicolipidele plasmalemei, alături de proteoglicani, de până la 50 nm, cu aspect neregulat în microscopia elctronică de transmisie. În centrul microvililor se constată prezenţa unui mănunchi de 25-35 de filamente de **actină** dispuse longitudinal în miez, extinse spre cadrul terminal din citoplasmă. Flamentele de actină sunt solidarizate prin punţi de **spectrină** şi **vilină**. În scopul menţinerii paralelismului, printre filamente sunt dispuse **fimbrina**, **fascina** şi **tenascina**. La periferie sunt dispuse filamente de ancoraj lateral de tip **miozină** spre membrana plasmatică. La apex se constată prezenţa unei regiuni proteice amorfe care limitează gradul de polimerizare al actinei şi dimensiunile microvililor. Dacă microvilii sunt foarte numeroşi (câteva mii), prezenţa lor este evidentă şi în microscopia optică sub forma unei benzi intens acidofile cu striaţii transversale fine, denumite **margine în perie** (epiteliu intestinal-la nivelul enterocitelor, unde membrana microvililor este bogată în enzime implicate în digestia hidrocarbonatelor, tubi contorţi proximali renali).

- **Stereocilii** (fig. 12) sunt microvili foarte lungi, cu filamentele de actină mai neregulat dispuse spre vârf, care prezintă tendinţa de a aglutina, datorită prelucrării, în grupe denumite "în flacără de lumânare" (ducte genitale masculine, unde au rolul de a concentra fluidul spermatic pri absorbţia a 90% din fluidul spermatic).
- **Cilii** sau **kinocilii**-fig 13 sunt extensii motile, cu lungimea de 5-10 μm şi diametrul de 0,2 μm. Cilii conţin un miez de **microtubuli**, alcătuiţi din **tubulină** α şi β, dispuşi lngitudinal. Mănunchiul de microtubuli porneşte dintr-un **corpuscul bazal**, în timpul ciliogenezei. Axonema este formată din nouă dublete de microtubuli periferici şi din

doi microtubuli centrali. Din microtubulul complet (alcătuit din 13 potofilamente, cel incomplet fiind alcătuit din 10 protofilamente) pornesc câte două braţe de **dineină** spre dubletul vecin. Acestea conţin **dinein ATP-aza** care scindează ATP furnizând energia necesară mişcării cilului. În structura cililor se mai remarcă şi prezenţa unor spiţe radiare care pornesc de la dubletele periferice către peretele cortical central care înconjură dubletele centrale. Spiţele împreună cu peretele cortical realizează reglarea bătăii ciliare, în ritm **izocron** sau **metacron** (secvenţial, în valuri). **Nexina** este o proteină elastică, rolul său fiind de a menţine forma cilului, prin conectarea dubletelor. Corpusculul bazal este o structură cilindrică, alcătuită din nouă triplete de microtubuli aranjate radiar, formată *de novo*, în jurul unor corpi denşi sferici denumiţi **deuterozomi** sau organizatori procentriolari sau cu origine în centrioli.

**Sindromul Kartagener** se caracterizează prin imotilitatea ciliară datorită absenţei braţelor de dineină. Se manifestă prin infecţii recurente ale tractului respirator, reducerea fertilităţii şi sterilitate masculină. În prezent, se utilizează termenul de **Sindrom al diskineziei ciliare primare** (**PCDS**) pentru a defini toate anormalităţile ciliare.

- **Flagelul** prezintă o structură similară cilului, cu un rând adiţional de fibre dense longitudinale situate periferic faţă de dublete. Celulele epiteliale pot prezenta ocazional câte un flagel unic foarte scurt, cu funcţia de a agita fluidele din interiorul lumenelor respective (tubi renali, ducte glandulare, rete testis, celulele secretorii ale endometrului).
- **Cuticula** sau **placa membranară** reprezintă o structură alcătuită din plăci poligonale articulate prin membrană obişnuită. Plăcile sunt compuse din proteine grupate în rozetă, alcătuite din **uroplakină**. Pliurile membranei

apicale care le conţine determină aspectul de vezicole în microscopia electronică (ME)-fig. 14. Aceste structuri conferă o protecţie antideshidratare şi o rezistenţă la întindere.

Epiteliile prezintă o **capacitate de regenerare** variabilă, măsurată prin **indicele mitotic** (numărul celulelor în mitoză la 100 de celule) şi prin **indicele de încorporare a timidinei tritiate** (**TMT**), măsurat autohistoradiografic. Capacitatea de regenerare este influenţată de factorii de creştere (EGF, IGF I, II, STH, somatomedine), cât şi de factorii inhibitori ai creşterii (**chalone**). Când celulele epiteliale nu răspund la mecanismele normale de reglare a creşterii, apar tumori benigne (**polipi**, când au originea în epitelii simple sau **papiloame**, când îşi au originea în epitelii stratificate) şi maligne (**carcinoame**). Carcinoamele pot fi identificate prin imunohistochimie putându-se identifica citokeratinele. Acestea reprezintă filamente intermediare ale citoscheletului, alcătuite din 20 de polipeptide, cu greutate de 40000-80000 Da şi grosime de 10-20 nm.

Epiteliile prezintă capacitatea de **metaplazie**, ca posibilitate de a se transforma într-un alt tip (de exmplu, la fumători se constată transformarea epiteliului pseudostratificat respirator în epiteliu stratificat pavimentos, la nivel bronhic; în deficitul cronic de vitamina A, atât epiteliul respirator cât şi cel urinar suferă **metaplazie scuamoasă**).

# Țesutul epitelial glandular

**Epiteliul glandular** are originea în epiteliul de tapetare, prin proliferarea și invazia țesutului conjunctiv, urmată de un proces de diferențiere spre celule dotate cu proprietatea de secreție.

Dacă epiteliul glandular menține contactul cu epiteliul de suprafață, prin intermediul unor ducte tubulare prin care se va elimina produsul de secreție spre o suprafață externă sau internă, se constituie **glandele exocrine**.

Dacă se pierde conexiunea cu epiteliul de suprafață, fără a se constitui ducte, se realizează **glande endocrine**. La acestea, produșii de secreție sunt eliberați în sânge, prin intermediul unor capilare fenestrate, sau mai rar în limfă, pentru a fi transportați la celulele țintă care posedă receptori adecvați.

La aceste două mari categorii se adaugă **glande mixte**, cu o porțiune exocrină și una endocrină, cum este pancreasul și celule care au o funcție dublă, atât exocrină, cât și endocrină, cum ar fi hepatocitele.

**Secreția** reprezintă procesul prin care moleculele mici sunt preluate și transferate, prin biosinteză intra-celulară, într-un produs mai complex care va fi eliberat activ din celulă. Capacitate secretorie pot avea și celule non-epiteliale, fie de origine mezenchimală (fibroblastul, condroblastul, osteoblastul care sintetizează matricile extra-celulare specifice), fie încadrate în categoria celulelor secretante de citokine (molecule de comunicare inter-celulară).

**Excreția** este un proces de eliminare a produșilor de catabolism, cu un consum minim sau absent energetic (difuziune).

După numărul celulelor componente, glandele pot fi clasificate în:

- **Glande unicelulare:**
  - exocrine, celula caliciformă
  - endocrine, celulele DNES
- **Grupe de celule** specializate pentru secreţie:
  - Epitelii de tapetare dotate cu capacitatea de secreţie: stomac, uter
  - Glande intraepiteliale: grupe de celule secretante situate în interiorul epiteliilor, la nivelul mucoasei nazale, a uretrei
  - Depresiuni în ţesutul conjunctiv:
    - ✓ Canaliculi secretorii intercelulari (canaliculul biliar intralobular)
    - ✓ Canaliculi inter- şi intracelulari (celulele parietale gastrice).

**Glandele exocrine** sunt susţinute de o membrană bazală denumită **glandilem** şi sunt alcătuite din:

- Porţiune secretorie sau **adenomer** care conţine celulele responsabile de secreţie
- **Ducte** care transportă produşii de secreţie la exterior.

După **tipul de ducte**, glandele exocrine sunt:

- **Simple** care prezintă un singur duct neramificat
- **Compuse** care prezintă ducte ramificate în mod repetat.

După **modul de organizare al celulelor din porţiunea secretorie**, glandele exocrine pot fi:

- **Simple**
  - **Tubulare simple**, cum ar fi glandele intestinale-fig.1
  - **Tubulare glomerulate**, glanda sudoripară-fig. 4
  - **Tubulare ramificate**, ca glandele pilorice, cardiale
  - **Acinare**
- **Compuse**

- **Tubulare**, ca glandele fundice, glandele bulbo-uretrale
- **Acinare**, cum sunt glandele salivare, pancreasul exocrin
- **Tubulo-acinare**, ca glandele esofagiene proprii, glandele duodenale (Brunner)-fig. 15
- **Tubulo-alveolare**, ca glanda mamară, prostata
- **Sacciformă**, cum este glanda sebacee-fig. 16.

După **tipul celulelor secretorii din adenomer**, glandele exocrine pot fi clasificate în:

- **Mucoase**
- **Seroase**
- **Mixte**.

Înafară de exocrinie şi endocrinie, se mai cunosc şi alte **modalităţi de acţiune** a mesagerilor chimici:

- **Paracrinie**, în care mesagerul difuzează în fluidele extracelulare şi acţionează asupra celulelor vecine
- **Juxtacrinie**, în care o citokină ancorată la mebrana celulară se direcţionează spre un receptor membranar al unei celule adiacente, fără difuziune
- **Autocrinie**, în care moleculele sintetizate modifică activitatea celulei ce a sintetizat-o (feedback)
- **Intracrinie**, în care moleculele sintetizate se cuplează la un receptor din celula ce a sintetizat-o
- **Neurocrinie**, în care neuromediatori sau neurotransmiţători sunt eliberaţi la interfaţa dintre extensiile citoplasmatice şi suprafaţa celulei ţintă.

După **modalitatea de eliminare** a produşilor de secreţie în glandele exocrine, se deosebesc trei tipuri de glande exocrine:

- **Merocrine**, a căror eliminare se realizează prin exocitoză (marea majoritate a glandelor exocrine)

- **Holocrină**, la care produsul de secreţie este eliminat odată cu celula respectivă, cu distrugerea acesteia, modalitate caracteristică glandei sebacee
- **Apocrină**, în care se realizează difuziunea apei şi a electroliţilor, exocitoza glucidelor şi a proteinelor şi eliminarea lipidelor învelite într-o mică cantitate de citoplasmă şi membrană celulară, modalitate caracteristică glandei mamare.

**Organizarea generală a glandelor exocrine** constituite comportă următoarele structuri:

- **Capsulă** conjunctivă
- **Septuri**, ca extensii ale capsulei, care conţin vase, nervi şi ducte
- **Lobi**, **lobuli** delimitaţi de septuri, prezentând un suport sau **stromă conjunctivă**, în care este dispus **parenchimul** alcătuit din adenomeri şi ducte.

**Glandele endocrine constituite** prezintă următoarea organizare:

- **Capsulă** conjunctivă
- **Septuri** în număr variabil, cu vase şi nervi
- **Lobi**, **lobuli** cu **stromă conjunctivă** şi două **tipuri de organizare a parenchimului**:
  - **Cordonală**, sub formă de cordoane de celule de formă poligonală, cu trasee variabile şi capilare fenestrate situate în spaţiile dintre cordoane-fig 17.
  - **Foliculară**, cu structuri secretorii sferice înconjurate de capilare fenestrate, organizare caracteristică tiroidei.

**Controlul activităţii glandulare** se realizează printr-un mecanism complex, în care intervin:

- **Mecanismul genetic** prin care se realizează expresia unei sau mai multor gene care determină sinteza şi secreţia de compuşi specifici
- **Mecanismul exogen nervos** şi **endocrin**, cu predominenţa uneia din cele două componente, prin mesageri chimici

(neurotransmiţători, hormoni). De exemplu, la nivelul pancreasului exocrin, se realizează un control hormonal sau endocrin prin secretină, colecistokinină, pe când la glandele salivare se realizează un control nervos şi la nivelul veziculelor seminale, prostatei se realizează un control exclusiv hormonal. După tipul de hormon, se cunosc două **tipuri de receptori** la nivelul celulelor ţintă:

- **Receptori situaţi la nivelul suprafeţei externe a membranei celulare** (fig. 18) pentru proteine, polipeptide, neurotransmiţători, mesagerul I fiind cuplat la acest receptor, ceea ce induce sinteza mesagerului II la nivel intracelular, iniţiind evenimentele care duc la o acţiune specifică. Activarea adenilat-ciclazei cuplată la receptorul I determină producerea de AMPc sau GMPc din ATP sau GTP şi inozitol fosfat (iPP). AMPc sau GMPc funcţionează ca mesageri II determinând sinteza proteinkinazelor specifice.
- **Receptori intra-celulari** pentru hormonii steroizi care traversează membrana plasmatică, deteminând activarea uneia sau a mai multor gene responsabile de iniţierea producerii de proteine specifice. Dacă receptorii pentru dihidrotestosteron sunt absenţi sau complexul hormon-receptor este anormal, poate apare **feminizarea testiculară** sau **pseudohermafroditismul masculin familial**.

Un alt mecanism de control este cel de **feedback** realizat de nivelul hormonului circulant asupra sistemului hipotalamo-hipofizar care comandă activitatea glandelor endocrine.

**Tipurile de celule epiteliale glandulare** sunt următoarele:

**Celulele transportoare de ioni** prezintă următoarele caracteristici:

- Aspect palid în colorațiile uzuale, datorită predominanței reticolului endoplasmatic neted în cadrul organitelor citoplasmatice
- Capacitatea de a transporta ioni împotriva unui gradient de potențial electric, utilizând ATP ca sursă energetică, deci un transport activ
- Suprafața apicală este permeabilă pentru $Na^+$, cantități echimolare de $Cl^-$ și apă urmând pasiv spre interiorul celulei
- Suprafața bazală este puternic faldată și în falduri se găsesc numeroase mitocondrii cu dispoziție verticală, ca sursă de ATP (labirint bazal), conferind un aspect acidofil, granular sau cu striații transversale în microscopia optică
- Extruzia bazală a $Na^+$, cu ajutorul pompelor de $Na^+/K^+$-ATP-ază activate de $Mg^+$, este urmată pasiv de $Cl^-$ și apă
- Suprafețele laterale prezintă joncțiuni occludens, interdigitații cu $Na^+/K^+$-ATP-aze
- Localizarea în organism poate fi corelată cu tipul de transport:
  - Transport transcelular de la apex la bază, la nivelul tubilor contorți renali, a ductelor striate (Pflügger) ale glandelor salivare, a epiteliului de tapetare și a (pseudo-)glandelor vezicii biliare
  - Transport transcelular de la bază spre apex, la nivelul adenomerilor glandelor sudoripare, a plexurilor coroide, a celulelor parietale gastrice.

Toate celulele sintetizează mici cantități de proteine, componente celulare, denumite proteine integrale, prin procesul de **secreție constitutivă**.

Unele celule sintetizează cantități mari de proteine cu destinații diverse, printr-un proces de sinteză reglată. Acestea sunt denumite celulele sintetizante de proteine. În funcție de natura proteinelor, **celulele sintetizante de proteine** prezintă următoarele tipuri:

- Proteinele sintetizate rămân libere în citoplasmă, la nivelul ribozomilor liberi sau poliribozomilor (eritroblaste, celule embrionare, celule maligne)
- Proteinele sintetizate sunt separate de alte componente citoplasmatice prin "injectarea" lor în reticolul endoplasmatic, de aici deosebindu-se două subtipuri:
  - Proteinele sunt acumulate, ca de exemplu în leucocite şi macrofage (ca enzime litice situate în granule)
  - Proteinele sunt exportate prin procesul de secreţie
    - ✓ Fără acumulare în celulă (plasmocit, fibroblast)
    - ✓ Cu acumulare în regiunea apicală, de unde sunt eliminate ca răspuns la diverşi stimuli (celulele acinare pancreatice, parotidă), imprimând celulelor anumite caracteristici:
      - Formă piramidală
      - Nuclei rotunzi, situaţi în treimea bazală, cu nucleol evident (ARNm)
      - Bazofilie bazală datorită reticolului endoplasmatic rugos (RER) sub formă de şiruri paralele de cisterne încărcate cu poliribozomi abundenţi
      - mitocondrii numeroase
      - Complex Golgi supranuclear
      - Granule de secreţie de formă rotundă situate la nivel apical (zimogenice în celulele acinare pancreatice, cu acidofilie sau bazofilie în funcţie de pH)
      - Microvili apicali.

**Celulele endocrine secretante de proteine** (celulele pancreatice, celulele tireotrope, gonadatrope, adrenocorticotrope hipofizare) prezintă un aspect similar celor exocrine, cu următoarele diferenţe:

- RER este mai redus, corespunzător volumului de secreţie mai redus
- Granulele prezintă tendinţa de acumulare la polul vascular sau se pot dispersa în toată citoplasma.

O excepție o constituie celulele foliculare tiroidiene, deoarece tireoglobulina nu se stochează, ci se descarcă continuu în interiorul foliculilor de unde va fi preluată ulterior prin endocitoză.

**Celulele secretante de mucus** se pot clasifica în două mari categorii:

- Cu **pol deschis** (celula caliciformă-fig. 19 din epiteliul intestinal și din epiteliul porțiunii superioare a tractului respirator), cu următoarele caracteristici:
  - Formă prismatică înaltă
  - Polul apical destins ca un caliciu datorită unor granule numeroase, mari, fuzionate în timpul prelucrării histologice, aproape necolorate în tehnicile uzuale, conținând glicoproteine hidrofile, denumite mucine sau mucigen, evidențiate în coloratia PAS (roșu carmin), Albastru Alcian (albastru deschis)
  - Citoplasma apicală redusă la o teacă înconjurând incluzia de mucine
  - Nucleul rotund situat bazal
  - RER perinuclear, locul de sinteză al proteinelor și de inițiere a glicozilării componentei proteice
  - Ribozomi liberi mai abundenți perinuclear
  - Complex Golgi foarte dezvoltat dispus supranuclear, locul glicozilării proteinelor și a sulfatării glucidelor
  - Eliminarea mucinelor este urmată de hidratarea lor, formându-se mucusul, un gel lubrefiant vâscos, elastic, cu rol de protecție a epiteliului.
- Cu **pol închis**, la nivelul glandelor salivare, fie la nivelul acinilor mucoși (fig. 20) și micști, glandelor esofagiene, cardiale, pilorice, duodenale, glandelor tractului respirator, glandelor tractului genital, cu următoarele caracteristici:
  - Formă piramidală
  - Nuclei aplatizați dispuși bazal
  - Polul apical palid, aproape necolorat în tehnicile uzuale

- Secreţie continuă de mucus, stimulată de iritanţii chimici şi de sistemul nervos vegetativ parasimpatic.

Celulele epiteliale care aparţin glandelor cu origine ectodermică (sudoripare, lacriamle, salivare, mamare) se asociază cu **celelele mioepiteliale**-fig. 20. Acestea prezintă un aspect fuziform sau stelat, prezintă numeroase procese lungi, radiare; procesele citoplasmatice îmbrăţişează celulele secretorii sau sunt dispuse longitudinal de-a lungul ductelor excretorii, situate între membrana bazală şi polul bazal al celulelor glandulare. Celulele mioepiteliale sunt interconectate şi conectate la celulele epiteliale prin joncţiuni gap şi desmozomi. Citoplasma lor conţine microfilamente numeroase de actină, tropomiozină şi miozină, cât şi filamente intermediare din familia citokeratinelor. Prin contracţia filamentelor conţinute se facilitează propulsia produsului de secreţie spre exterior. Contracţia lor poate fi indusă hormonal: printr-un reflex iniţiat de supt, hipotalamusul determină eliberarea de oxitocină de către hipofiza posterioară, determinând contracţia celulelor mioepiteliale la nivelul glandelor mamare, cu eliberarea laptelui.

**Celulele producătoare de sebum** (fig. 16) se găsesc în exclusivitate la nivelul glandelor sebacee, prezentând următoarele caracteristici:

- Formă poligonală
- Citoplasma încărcată cu trigliceride (sebum), produse pe seama acizilor graşi şi a glicerolului şi asamblate în incluzii dispersate în citoplasmă, fără a fuziona datorită menţinerii elementelor de citoschelet (citokeratine) care le împiedică coalescenţa
- Pe măsura acumulării trigliceridelor se realizează o epuizare funcţională, cu pierderea organitelor citoplasmatice şi a nucleului, odată cu deplasarea spre gâtul glandei care serveşte drept duct

- Nuclei rotunzi, situaţi central, la nivelul corpului glandei care suferă procesele de piknoză, cariorexă şi carioliză, treptat, pe măsură ascensiunii spre gâtul glandei
- Eliminarea sebumului cu întreaga celulă pe suprafaţa epidermului (holocrin), unde are loc liza membranei plasmatice cu eliminarea trigliceridelor de-a lungul firului de păr, îndeplinind un rol de lubrefiere, cu creşterea rezistenţei acestuia
- Regenerarea se realizează pe seama unor celule bazale nediferenţiate care înconjură celulele producătoare de sebum
- Travee realizate de celule încărcate cu keratină asigură scheletul de susţinere al glandei
- Glanda este înconjurată de muşchiul erector al firului de păr care substituie rolul celulelor mioepiteliale.

**Celulele secretante de steroizi** (fig. 21) se întâlnesc la nivelul glandei interstiţiale a ovarului, a testicolului, la nivelul corticosuprarenalei, prezentând următoarele caracteristici:

- Formă poligonală, cu marginile rotunjite
- Citoplasma slab acidofilă, cu numeroase picături lipidice necolorate datorită solvirii în tehnicile uzuale, reprezentând esteri de colesterol şi colesterol, ca precursori hormonali
- Reticolul endoplasmatic neted bine reprezentat, sub formă de tubuli anastomozaţi, conţinând enzimele necesare sintezei colesterolului din acetat şi din alte substraturi şi de a transforma pregnenolonul produs în mitocondrii în androgeni, estrogeni şi progesteron
- Mitocondrii sferice sau elongate , cu creste tubulare şi echipament enzimatic pentru clivajul braţelor laterale ale colesterolului şi producerea pregnenolonului
- Complex Golgi bine dezvoltat, fără granule asociate
- Lizozomi
- Peroxizomi
- Pigment de lipocrom

- Stocare redusă sau absentă a hormonilor în celulă
- Nucleul rotund, central.

**Celulele Sistemului neuroendocrin difuz** (DNES, fig. 22) sunt dispersate printre celulele non-endocrine. Aceste celule au fost inițial evidențiate în tractul digestiv. Celulele DNES pot fi evidențiate în impregnațiile argentice, în microscopia electronică și prin tehnici imunohistochimice. În coloratia cu săruri de Argint, celulele se pot clasifica în **argentafine** (reduc sărurile la un precipitat brun) și **argirofile** (reacția necesită o substanță reducătoare ca adjuvant). Celulele sunt cubico-prismatice, cu nucleii rotunzi situați în treimea bazală și conțin granule electronodense și argentafine sau argirofile infranucleare. Substanțele conținute în granule sunt hormoni polipeptidici sau amine biogene, într-o celulă putându-se găsi mai multe substanțe. Multe din aceste substanțe sunt capabile să preia amine din lumen și să le decarboxileze, de unde provine acronimul **APUD** (amine uptake and decarboxylation). Celulele DNES se găsesc în tractul respirator, în tiroidă (celulele parafoliculare), în tractul gastro-intestinal, în hipofiză. Tumorile provenite din aceste celule poartă denumirea de **carcinoid** și se pot însoți de **sindroame paraneoplazice** datorită producerii excesive de hormoni.

**Ciclul secretor** cuprinde etapele necesare sintezei și eliminării unui produs de secreție. Aceste etape sunt bine delimitate în cazul producerii de proteine, după cum urmează:

- **Preluarea precursorilor** din sânge și concentrarea lor, proces care implică transferul aminoacizilor prin peretele capilar, prin membrana bazală, membrana plasmatică, urmat de transportul activ prin citoplasmă
- **Sinteza** are loc după asocierea aminoacizilor cu ARNt; poliribozomii inițiază sinteza proteică, utilizând aminoacizii asociați ARNt pentru translația mesajului codificat în ARNm (proces inhibat de Dactinomicină)

- ARNm prezintă un **codon-semnal** care transcrie sinteza unui **polipeptid-semnal** care se va cupla cu un adaptor la nivelul ARNr
- RER prezintă un **por** care permite pătrunderea polipeptidului-semnal în interiorul său, începând cu capătul amino-terminal
- De polipeptidul-semnal se ataşează polipeptidele care vor constitui **produsul de secreţie**
- Când capătul carboxi-terminal pătrunde în RER, porul se închide, prin activarea internă a unei **peptidaze-semnal**
- Pe măsura asamblării lanţurilor polipeptidice şi injectarea în RE, alţi ribozomi se adiţionează la ARNm şi la RE, poliribozomii fiind cuplaţi la membrana RE
- Polipeptidele sub formă de **preproproteină** vor suferi un clivaj al polipeptidului-semnal cu eliberarea de **proproteină**
- Proteinele sunt transportate către complxul Golgi prin mici **vezicole de transfer**
- Acumularea în cisternele golgiene a vacuolelor mari de condensare de pe faţa concavă, determină formarea de granule de secreţie imature care vor suferi un fenomen de **proteoliză limitată** în complexul Golgi, în granulele de secreţie sau după secreţie
- Granulele **migrează** spre apex cu ajutorul filamentelor de actină, a microtubulilor (proces inhibat de Colchicină), devenind mai concentrate, mature
- **Eliminarea** se realizează prin fuzionarea membranei granulelor cu membrana celulară şi eliberarea conţinutului în exteriorul celulei prin **exocitoză**, cu energie furnizată de ATP.

Comparând durata unui ciclu secretor cu cea a ciclului celular se constată o mare variabilitate:

- Ciclul secretor poate coincide ca durată cu un ciclu celular (celulele secretante de sebum)

- 2-3 cicluri secretorii se pot produce în timpul unui ciclu celular (celula caliciformă)
- mai multe cicluri secretorii se pot finaliza într-un ciclu celular (celula pancreatică exocrină).

În patologie, tumorile benigne cu orgine în epiteliul glandular sunt denumite **adenoame** (benigne) şi **adenocarcinoame** (maligne).

# ŢESUTUL CONJUNCTIV

**Definiţie, funcţii**

Ţesutul conjunctiv este un ţesut de legătură, conectând între ele celelalte ţesuturi, conferind consistenţă şi rezistenţă organelor, cu excepţia Sistemului Nervos Central care este lipsit de ţesut conjunctiv. Acest ţesut permite procese şi schimburi metabolice cu sistemul circulator, reprezentând şi calea de distribuţie a vaselor. Ţesutul conjunctiv conţine celule implicate în procesele de apărare a organismului (reacţii imune) şi intervine în repararea tisulară. Deasemeni stochează lipide, reprezentând o sursă energetică.

**Histogeneză**

Ţesutul conjunctiv are o origine mezenchimatoasă, provenind din mezoderm, cu excepţia extremităţii cefalice cu origine în ectoderm, în crestele neurale.

**Elemente constitutive**

Ţesutul conjunctiv este format dintr-o **matrice extracelulară** în care sunt situate **elementele celulare**.

**Matricea extracelulară** prezintă două componente:

- **substanţa fundamentală** sau matricea amorfă
- **fibrele** sau matricea fibrilară.

**Matricea amorfă**

**Matricea amorfă** reprezintă un sistem coloidal apos care conţine un material amorf neorganizat, cu **glicozaminoglicani**, **proteoglicani** şi **glicoproteine** şi un **fluid tisular** asemănător plasmei.

**Glicozaminoglicanii** sunt lanţuri cu un **polizaharid aminat** (dizaharidă, de obicei), N-acetilgalactoz/glicoz-amina la care se adaugă un **acid uronic**: acid gluco/ioduronic.

**Glicozaminoglicanii nesulfataţi** sunt reprezentaţi de **acidul hialuronic**. Acidul hialuronic prezintă 2,5 μm lungime, formează hialuronaţi, fiind alcătuit din **acid glucuronic** şi **glucozamină**. Acidul hialuronic reprezintă cel mai mare polimer al organismului. El prezintă numeroase încărcări electrce negative care îl fac puternic **hidrofil**, conferind astfel substanţei fundamentale o **consistenţă de gel**, cât şi proprietatea de **turgescenţă** (compresiunea îndepărtează moleculele de apă şi la încetarea compresiunii se readiţionează moleculele respective). Această capacitate conferă ţesutului conjunctiv rezistenţă la compresiune. Acidul hialuronic este bogat reprezentat în: fluidul sinovial, umoarea vitroasă, cartilagiu, piele, cordonul ombilical.

**Glicozaminoglicanii sulfataţi** prezintă o capacitate mai redusă de adiţionare a apei. Prezenţa radicalilor sulfat permite realizarea unor punţi ferme între molecule, conferind rigiditate substanţei fundamentale, corneea fiind un exemplu elocvent. Rolurile glicozaminoglicanilor sulfataţi sunt:

- reglarea schimburilor moleculare, împiedicând difuziunea moleculelor mari
- legarea unor ioni: Sodiul, Fosfatul tricalcic determină duritatea pietroasă a substanţei fundamentale
- permite mobilizarea celulelor, cu menţinerea formei acestora, migrarea făcându-se de-a lungul edificiului macromolecular pe care ei îl realizează
- reprezintă o cale de vehiculare a nutrimentelor şi substanţelor de catabolism
- prezintă situs-uri de cuplare pentru factorii de creştere şi alte molecule-semnal.

Glicozaminoglicanii sulfataţi sunt reprezentaţi de:

- **Condroitin 4,6-sulfat**, alcătuit din acid glucuronic şi galactozamină; cuplează Colagenul tip II; se găseşte în: cornee, cartilagiu, os, adventicea arterelor, piele, notocord
- **Keratn-sulfat**, alcătuit din galactoză şi o galacto/glucozamină
- **Dermatan-sulfat**, alcătuit din acid iodu/glucuronic şi galactozamină; leagă Colagenul tip I; se găseşte în piele, vase, valve cardiace, tendon, adventicea aortei
- **Heparan-sulfat**, alcătuit din acid glucu/ioduronic şi o galactozamină; cuplează Colagenul tip III, IV; se găseşte în laminele bazale, plămân, artere, la suprafaţa celulelor, în ficat.

**Proteoglicanii** (fig. 23) reprezintă polimeri care realizează scheletul sistemului coloidal. Sunt alcătuiţi dintr-o proteină centrală cu structură lineară şi din glicozaminoglicani ataşaţi. Proteoglicanii sunt:

- **Decorina**, alcătuită dintr-o proteină centrală, la care se ataşează dermatan-sulfatul
- **Fibromodulina**, alcătuită dintr-o proteină la care se ataşează condroitin-sulfatul şi dermatan-sulfatul
- **Sindecanul**, alcătuit din proteină şi condroitin-sulfat şi heparan-sulfat; se găseşte la nivelul membranelor, legat de Actină la nivel intracelular şi la Colagen extra-celular
- **$CD_{44}$**, reprezentat de o proteină cuplată la condroitin-sulfat; funcţionează ca receptor pentru acidul hialuronic, având un rol decisiv în metastazarea celulelor maligne
- **Perlecan**, compus dintr-o proteină legată la heparan-sulfat; se găseşte în membranele bazale.

**Proteoglicanii agregați** sunt compuși dintr-un lanț de acid hialuronic pe care se leagă numeroși proteoglicani; sunt întâlniți în țesutul cartilaginos.

**Gicoproteinele de structură** (fig. 24) sunt reprezentate de:

- **Fibronectina** este o glicoproteină de matrice, de suprafață celulară sau plasmatică, după localizarea sa. Este alcătuită din două lanțuri legate la un capăt prin punți disulfidice. De-a lungul fiecărui lanț se formează niște bucle sau **domenii**, cu câte o afinitate specifică, pentru cuplarea cu:
  - Colagen tip I, IV
  - Fibrinogen
  - Membrana plasmatică
  - Proteoglicani (mai ales heparan-sulfat)
  - Integrine
  - Heparină.

  Acestea funcționează ca molecule de adeziune între celule sau între celule și matrice. Fixând celulele, Fibronectina permite acestora anumite orientări pentru deplasarea lor. Nu se leagă de celulele maligne, ceea ce facilitează invazia și metastazarea acestora. Fibronectina se găsește în structura membranelor bazale. Este sintetizată de Fibroblaste și de unele celule epiteliale. Receptorii pentru Fibronectină fac parte din familia Integrinelor, fiind proteine transmembranare, alcătuite din două lanțuri polipeptidice. CAM (Moleculele de Adeziune Celulară) fac parte din receptorii pentru Fibronectină. Celulele care conțin tripeptidul Arg-Gly-Asp se pot cupla la Fibronectină. Legarea Fibronectinei se poate realiza și la componentele citoscheletului (la filamentele de Actină).

- **Laminina** se găseşte în laminele bazale, fiind o glicoproteină de structură care leagă mai ales componentele fibrilare între ele şi celulele epiteliale la lamina bazală. Prezintă o formă de cruce, cu situsuri de cuplare pentru receptorii de pe suprafaţa celulelor, din clasa integrinelor, pentru heparan-sulfat, pentru Colagen tip IV, pentru Entactină.
- **Entactina** este o glicoproteină sulfatată mică, localizată în lamina bazală. Se cuplează cu Laminina şi cuplează Colagenul tip IV din lamina densa la Laminină.
- **Condronectina** este o glicoproteină situată în cartilagiu, mediind adeziunea Condrocitelor la Colagenul tip II. Prezintă situsuri de cuplare la Colagen, proteoglicani şi la receptorii suprafeţelor celulare. Condronectina are un rol important în dezvoltarea şi menţinerea cartilagiului.
- **Tenascina** reprezintă o glicoproteină de adeziune, întâlnită în cantităţi însemnate în ţesuturile embrionare. Aceasta este secretată de celulele gliale din Sistemul nervos în curs de dezvoltare. Tenascina este o glicoproteină mare care conţine şase braţe cuplate prin punţi disulfidice, cu trei izoforme şi omologie structurală cu Fibronectina, EGF (factorul epidermic de creştere) şi Fibrinogenul. Tenascina promovează adeziunea celule-matrice, având rol în migrarea celulelor.
- **Osteonectina** este o glicoproteină situată în ţesutul osos, având rolul de a lega mineralele la Colagenul tip I. Osteonectina influenţează calcifierea prin inhibarea creşterii cristalelor de hidroxiapatită.
- **Trombospondina** se găseşte în ţesutul muscular, în piele, în vase. Reprezintă o glicoproteină de adeziune, cu greutate moleculară de 450000 Da.

Trombospondina este sintetizată de următoarele tipuri de celule: Fibrobaste, celule endoteliale, fibre musculare netede, plachete activate. Îndeplineşte rolul de a cupla Fibrinogenul, Plasminogenul, Activatorii plasminogenului, Colagenul, Heparina, Fibronectina.

- **Hemonectina** reprezintă o glicoproteină de adeziune situată în stroma măduvei osoase hematogene.

**Factorii de control a gradului de polimerizare a substanţei fundamentale**

Gradul de polimerizare în substanţa fundamentală determină gradul de vâscozitate a acesteia, putând fi influenţat de o serie de substanţe:

- **Enzime**: hialuronidaza determină depolimerizarea acidului hialuronic; se cunosc o hialuronidază testiculară şi o hialuronidază bacteriană (produsă în special de Clostridii)
- **Hormonii**: Cortizonul, ACTH, Foliculina
- **Vitaminele**, în special vitamina C.

**Matricea fibrilară**

Matricea fibrilară este constituită din trei tipuri de fibre:

**1. Fibra de Colagen** reprezintă cea mai frecventă fibră întâlnită în ţesutul conjunctiv. Ea are un diametru de 0,5-10 μm. În microscopia optică se prezintă sub formă de fibre grupate în fascicole, rar izolate. Prezintă un aspect drept sau uşor ondulat, în incidenţă longitudinală şi rotund-ovalar, în incidenţă transversală. Fibrele nu se ramifică, nu se anastomozează, formează o reţea în care fibrele pot trece dintr-un mănunchi în altul. Sunt birefringente în lumina polarizată,

**Coloraţiile** utilizate pentru evidenţierea fibrelor de Colagen sunt:

- HE-roz
- van Gieson, cu fuxină acidă-roşu aprins
- Masson, Szekelly, cu verde lumină-verde
- Mallory, cu Albastru de anilină-albastru
- Impregnaţie argentică, galben-brun.

**Proprietăţile fizico-chimice** ale fibrelor de Colagen sunt următoarele:

- La tratarea cu substanţe alcaline, devin evidente subunităţi paralele, denumite **fibrile**, în număr variabil, cu diametrul de 0,3-0,5 μm, solidarizate printr-un ciment de glicozaminoglicani care conferă o reacţie slab PAS +
- Insolubile în apă
- La încălzire se retractă
- La fierbere se transformă în gelatină
- La tratarea cu acizi sau baze slabe se tumefiază şi se omogenizează
- Digerate de pepsină
- Rezistente la acţiunea enzimelor pancreatice
- Descompuse de o enzimă specifică: Colagenaza
- La tratarea cu acid tanic sau cu săruri de Crom devin dure, prin consolidarea legăturilor longitudinale ale polipeptidelor din moleculele lor
- Flexibile
- Rezistente la tracţiune.

**Aspectul în ME**:

Fiecare fibrilă este alcătuită din **protofibrile** (fig. 25) cu diametrul de 20-60 nm. Acestea prezintă o alternanţă de benzi clare cu benzi întunecate, de 67 nm, denumite subunităţi microfibrilare, datorită periodicităţii moleculei de tropocolagen (64 nm). Aceasta este compusă din filamente cu diametrul de 3

nm, alcătuite din 1-3 lanţuri polipeptidice. Spaţiul perifibrilar sau spaţiul de difuziune este alcătuit din lichid interstiţial. Macromoleculele de tropocolagen sunt dispuse ordonat, ceea ce conferă birefringenţa în lumina polarizată.

**Tropocolagenul** prezintă un diametru de 1,5 nm, o lungime de 280 nm şi o greutate de 340000 Da. Moleculele succesive se ataşează la capete, aşezându-se în şiruri paralele. Se realizează trei lanţuri polipeptidice răsucite în manieră helicoidală, unite prin punţi laterale de hidrogen, legăturile covalente fiind realizate prin liziloxidază. În fiecare lanţ există o proporţie şi secvenţă precisă: ≥ 1/3 glicină, <1/3 prolină şi hidroxiprolină (aminoacizi cu caracter colagen; nivelul hidroxiprolinuriei constituie un test valoros în diagnosticarea Colagenozelor), 1/3 alţi aminoacizi, de tipul hidroxi-lizinei. Lipidele sunt absente iar glucidele ocupă o proporţie < 0,55 %.

Molecula este solubilă în apă.

**Tipuri de Colagen**

Se cunosc în prezent circa 30 de tipuri de colagen, dintre care cel mai bine cunoscute sunt următoarele:

- **Colagenul tip I** este alcătuit din două lanţuri $\alpha_1^I$ şi un lanţ $\alpha_2^I$ $(\alpha_1^I)_2$ $\alpha_2^I$. Lanţul $\alpha_1^I$ conţine foarte puţină lizină şi lanţul $\alpha_2^I$ este foarte bogat în aminoacizi hidrofobi. Colagenul tip I este cel mai frecvent şi a fost primul izolat. Este sintetizat de numeroase tipuri de celule: Fibrobaste, Condroblaste, Osteoblaste, Odontoblaste, Fibre musculare netede. Colagenul tip I este localizat în: pielea adultă (dermul profund), tendon, corion, matrice osoasă, capsulele organelor, fibrocartilagiu, ligamente, dentină, scleră, fascii. Este dispus sub formă de fibre groase, aranjate în mănunchiuri, având un rol important ca suport, conferind rezistenţă la tensiune, presiune şi întindere.
- **Colagenul tip II** are formula $(\alpha_1^{II})_3$, fiind alcătuit din trei lanţuri $\alpha_1^{II}$, foarte bogate în hidroxi-lizină,

treonină şi acid glutamic. Este sintetizat de Condroblaste şi de epiteliul cornean. Este localizat în: matricea cartilagiului hialin, elastic, în nucleul pulpos al discurilor intervertebrale, în corpul vitros şi în notocord. Colagenul tip II este organizat sub formă de fibrile subţiri care conferă o rezistenţă ridicată la presiunea intermitentă.

- **Colagenul tip III sau reticulina** are în structură trei lanţuri de tip $\alpha_1^{III}$, deci formula $(\alpha_1^{III})_3$. Acest tip de lanţ este bogat în hidroxi-prolină, glicină, cisteină şi sărac în hidroxi-lizină. Datorită gradului înalt de glicozilare este PAS+. Colagenul tip III este sintetizat de: Fibroblast, fibră musculară netedă, celule reticulare, celulele Schwann, celulele Ito de la nivelul ficatului. Localizarea sa este atât la făt cât şi la adult în piele, artere, uter, intestin, organe limfoide, plămân, ţesuturi de granulaţie, cord, ficat, endonerv. Rolul reticulinei este de a realiza reţele structurate în organele expandabile, în scopul susţinerii şi asigurării elasticităţii organului respectiv.
- **Colagenul tip IV** este alcătuit fie după formula $(\alpha_1^{IV})_2\ (\alpha_2^{IV})_2$, fie după $(\alpha_1^{IV})_3\ (\alpha_2^{IV})_3$. Este bogat în hidroxi-lizină, 3-hidroxi-prolină. Colagenul tip IV este denumit şi Colagen perlat, moleculele de tropocolagen nefiind asamblate în fibrile. În zonele globulare nu prezintă structură triplu-helicoidală, rămân punţi bisulfidice, fiind lipsit de periodicitate. Colagenul tip IV este sintetizat de celulele endoteliale, de celulele epiteliale, de celulele musculare, de celulele Schwann. Este localizat în: membranele bazale, capsule, cristalin, membrana Descemet a corneei, peretele sacului vitelin, lamina externă a fibrelor musculare. Rolurile sale sunt de: suport, filtrare, schelet pentru migrarea celulelor.

- **Colagenul tip V** poate prezenta mai multe formule: $(\alpha_1^V)_2\,\alpha_2^V$ sau $\alpha_1^V(\alpha_2^V)_2$ sau $\alpha_1^V\,\alpha_2^V\alpha_3^V$. Este secretat de fibrele musculare netede, striate, de Fibroblate, de celulele mezenchimale. Este localizat în amnios, placentă, vase, mușchi, teci tendinoase, piele, corion. Are rolul de a înveli membranele plasmatice, fiind denumit din acest motiv și Colagenul pericelular și servește drept suport structurilor respective.
- **Colagenul tip VII** are formula $(\alpha_1^{VII})_3$. Este sintetizat de keratinocite, fiind dispus la joncțiunea derm-epiderm. Se prezintă sub forma unor fibrile de ancorare între lamina densa și țesutul conjunctiv.
- **Colagenul tip VIII** are formula $(\alpha_1^{VIII})_3$, are o greutate moleculară de 150000 Da și se găsește la nivelul endoteliilor.
- **Colagenul tip IX** este întâlnit în cursul procesului de osificare encondrală.

**Biosinteza Colagenului**

Biosinteza Colagenului (fig. 26) are loc în două etape:

**1. Etapa intracitoplasmatică** are o durată de 35 min, timpii de desfășurare fiind următorii:

- Captarea aminoacizilor, urmată de asamblarea lor în ribozomi, formându-se prolanțuri α împreună cu câte un peptid-semnal. Se vor cliva parțial peptidele-semnal, formându-se prolanțuri α. Acestea vor prezenta un capăt amino- terminal, sub forma unui telopeptid amino- linear, cu greutate de 20000 Da, un capăt carboxi- terminal, telopeptid carboxi, de 35000 Da și un mijloc spiralat, porțiunea colagenă, de 95000 Da. Aceste structuri se denumesc cu termenul de **preprocolagen**. Timpul necesar sintezei sale este de 5-6 min.
- **Hidroxilarea preprocolagenului** cu o hidroxilază, la nivelul membranei RER. Procesul este dependent de

Oxigen, de vitamina C, cofactor al peptidil-prolin-hidroxilazei şi al peptidil-lisin-hidroxilazei. În carenţele vitaminei C se produce boala denumită Scorbut, cu insuficienţa hidroxilării, manifestată clinic sub formă de ulceraţii ale gingiilor şi prin hemoragii.

- Glicozilarea sub acţiunea galactozil- sau glucozil-glicozilazelor are loc în RER, sub forma unei **transglicozilări**.
- **Procolagenul**, structurat ca un triplu-helix, cu telopeptide la capete, se formează în RER şi este transportat prin vacuole de transfer. Telopeptidele facilitează consolidarea triplu-helixului şi împiedică formarea intra-citoplasmatică de fibrile.
- Adiţionarea de hidrocarbonate are loc în continuare la nivelul complexului Golgi şi eliminarea de **vezicole Golgiene de secreţie**. Pe seama centrozomului se realizează microtubuli care stimulează **migrarea** vezicolelor în vederea eliminării.
- Secreţia de procolagen prin **exocitoză**.

**2. Etapa extracitoplasmatică** prezintă următoarele secvenţe:

- **Procolagenpeptidaza**, o enzimă membranară, absentă la Colagenul tip IV scurtează molecula de procolagen, prin eliminarea telopeptidelor, formându-se molecula de **tropocolagen**.

**Sindromul Ehler-Danlos** se datorează substituţiei unui aminoacid la joncţiunea dintre segmentul spiralat şi telopeptid, consecinţa unui defect genetic în transcrierea ADN sau în translaţia ARNm care codifică Colagenul tip III. Se manifestă cu rupturi la nivel vascular, intestinl, în Sindromul Ehler-Danlos tip IV. Scăderea procolagenpeptidazei determină creşterea mobilităţii articulare, însoţită de luxaţii frecvente Sindromul Ehler-Danlos tip VII. Defectul lizil-hidroxilazei determină

creşterea elasticităţii pielii şi pericolul ruperii globului ocular Sindromul Ehler-Danlos tip VI.

- **Fibrilogeneza**, pentru Colagenul de tip I, II, III, V, VII, semnifică aranjarea moleculelor de tropocolagen în şiruri longitudinale, lăsând între molecule spaţii de 37 nm, cu departajare de ¼ din lungimea moleculei. **Lisil-oxidaza** determină consolidarea lanţurilor polipeptidice.

  În **Osteogenesis imperfecta** se produce schimbul unui nucleotid în genele pentru Colagenul tip I, cu defecte ale lisil-oxidazei, manifestându-se prin fracturi spontane şi Insuficienţă cardiacă.
- **Stabilizarea fibrelor** prin realizarea de legături covalente intra- şi inter-moleculare. Aldehidele rezultate din lisină şi hidroxi-lisină vor conferi o rezistenţă mare la întindere.

În **Scleroza sistemică progresivă** se produce o fibroză marcată datorită exesului de producţie a Colagenului.

Defecte ale cicatrizării plăgilor, cu hiperproducţie de fibre colagene pot determina apariţia cicatricilor mari, proeminente, decolorate, denumite **keloid**.

**2. Fibra de Reticulină** sau **fibra precolagenă** reprezintă de fapt **Colagenul de tip III**, la care se adaugă proporţii reduse din alte tipuri de Colagen, glicoproteine, proteoglicani. Este PAS+, argirofilă în coloraţiile argentice. Localizările sale sunt multiple: în organele limfoide şi hematopoietice, ficat, stroma unor glande endocrine, membranele bazale, pericapilar, în jurul celulelor adipoase şi a celulelor musculare. Sunt fine, ramificate, anastomozate, în reţele cu ochiuri de diverse mărimi. În ME prezintă o periodicitate identică cu a fibrei de Colagen dar aminoacizii sunt dezordonaţi, astfel încât lipseşte birefringenţa. Conţine 6-12% hexoze, comparativ cu 1% în fibra de Colagen. Realizează fibrile cu diametrul de 35 nm şi lungimea de 0,5-2 μm.

### 3. Fibra elastică

**Tinctorialitate**

Fibrele elastice nu pot fi vizualizate în colorațiile uzuale, necesitând colorații specifice:

- Orceină: roşu-brun
- Rezorcin-fuxină Weigert: albastru închis
- Verhoeff: negru.

**Aspect în MO**:

Fibrele elastice realizează rețele de fibre foarte fine, alungite, anastomozate, cu traiect linear sau uşor ondulat, glomerulat. În secțiune transversală apar izolate, cu formă rotund-ovalară, cu diametrul de 0,2-1 μm. În pereții arterelor apar ca lamele circulare, suprapuse, fenestrate.

**Aspect în ME**:

În **ME** prezintă plaje de substanță amorfă, denumite **pars amorfa (elastină)**, alături de microfibrile lipsite de striații periodice, **pars filamentosa (fibrilină)**.

**Fibrilina** constituie o glicoproteină de 350 KDa, care organizează elastina în fibre, reprezentând principala componentă a microfibrilelor periferice, cu diametru de 10-13 nm, prevăzute cu un orificiu central. Prezintă o capacitate de întindere până la 150% din lungimea în stare de repaus.

După modul de organizare al microfibrilelor, alături de Fibra elastică se mai realizează încă două tipuri de fibre:

- **oxitalan**, alcătuit din microfibrile ordonate, la care se adaugă şi o cantitate redusă de elastină, fiind dispus în fibrele zonulare ale globului ocular, în derm
- **elaunein**, conținând microfibrile şi elastină amorfă, localizat sub fibrele de oxitalan, în jurul glandelor sudoripare din derm.

**Sindromul Marfan** este o boală genetică, datorată mutației genei pentru fibrilină FBN1. În această maladie, se remarcă pierderea distribuției arborescente a fibrelor elastice şi de elaunein, dispersarea fibrelor de oxitalan, cu alterări

microfibrilare. Se manifestă cu anomalii cardio-vasculare (dilatația aortei ascendente, disecția de aortă), alături de afectarea globului ocular și a scheletului.

**Localizările fibrei elastice**:

Localizările fibrelor elastice sunt variate: plămân, piele, vezica urinară, vase sanguine (în special artere mari), cartilagiul elastic.

**Proprietăți fizico-chimice**:

- Insolubilă în apă
- Rezistentă la alcool, eter, fierbere, tratare cu acizi sau baze
- Degradată de elastază (pancreatică)
- Conținut ridicat în glicină, prolină, lisină
- Conține doi aminoacizi hidrofobi specifici formați prin legături covalente între patru resturi de lisină: **desmozina** și **izodesmozina**.

**Sinteză**

**Sinteza de microfibrile** se realizează de către: Fibroblaste, Condrocite, Condroblaste. La nivelul RER se produc microfibrilele, sub formă de fascicole tubulare în repliurile membranei plasmatice. Prezintă un conținut ridicat în aminoacizi dicarboxilici (acid glutamic, acid aspartic), care conferă microfibrilelor un număr ridicat de încărcări electrice negative.

**Sinteza de elastină** se realizează în RER pornind de la un precursor glicoproteic, **tropoelastina** sau **proelastina** (globulară). Tropoelastina prezintă un conținut ridicat de lisină, are o greutate moleculară de 76000 Da. Aceasta este excretată în mediul extracelular, în vecinătatea microfibrilelor. Lisil-oxidaza din mediul extracelular determină polimerizarea moleculelor de tropoelastină, cu formarea elastinei.

**Elementele celulare**

Elementele celulare ale țesutului conjunctiv își au originea în: celula mezenchimatoasă nediferențiată, în celula stem hematopoietică și în crestele neurale.

**Celula mezenchimatoasă nediferențiată** este sursa următoarelor linii celulare:

- **Linia adipoblastică**, având drept precursor Lipoblastul sau Preadipocitul și **Adipocitul alb** și **brun** ca reprezentante
- **Linia fibroblastică alcătuită din Fibroblast**, **Fibrocit** și **Miofibroblast**.
- De asemenea, celula mezenchimatoasă nediferențiată constituie originea unor celule întâlnite la adult dar care păstrează parțial capacitatea crescută de multiplicare și de diferențiere, **Pericitul**.

**Celula stem hematopoietică** reprezintă sursa următoarlor celule:

- **Mastocitele**, care migrează în timpul vieții embrionare în țesutul conjunctiv, având un precursor comun cu Bazofilul sanguin.
- Monocitele care migrează în viața adultă în țesutul conjunctiv unde se transformă în **Macrofage**, punând împreună bazele Sistemului fagocitar mononuclear.
- Limfocitele B care migrează continuu în țesutul conjunctiv, unde se transformă în **Plasmocit**.

Alături de Limfocite și alte leucocite: **Polimorfonulcleare neutrofile, eosinofile,** tranziteză țesutul conjunctiv.

În **crestele neurale** își are originea Celula pigmentară, din care se formează **Melanocitele**, cu un tranzit prin țesutul conjunctiv pentru a ajunge spre epiderm.

Celulele țesutului conjunctiv pot fi considerate ca:

- **proprii** sau **autohtone**: Celula mezenchimatoasă, Pericitul, Adipocitul alb, Adipocitul brun, Fibroblastul, Fibrocitul și Miofibroblastul

- **migrate** din alte ţesuturi, în cursul vieţii embrionare: Mastocitul sau în viaţa adultă: Macrofagul şi Plasmocitul
- **în tranzit** prin ţesutul conjunctiv: Limfocitele, Polimorfonuclearele, Celula pigmentară.

**Celula mezenchimatoasă** are originea în mezoderm şi în crestele neurale, formând mezenchimul la embrion sau ectomezenchimul pentru extremitatea cefalică. Prin maturare se diferenţiază în ţesut conjunctiv, ţesut muscular, sistem vascular, sistem uro-genital, seroase.

Celulele mezenchimatoase sunt fuziforme, mici, uniforme ca mărime, procesele lor citoplasmatice realizează joncţiuni gap, astfel realizând o reţea tridimensională. ME evidenţiază aspectul condensat al cromatinei nucleare, rare mitocondrii şi RE redus sau aproape absent. Celulele sunt incluse într-o substanţă fundamentală cu consistenţă vâscoasă, de gel. Fibrele de Colagen sau reticulare fine sunt dispersate în concordanţă cu amplitudinea redusă a forţelor mecanice care acţionează asupra sa. Celulele devin mai bazofile, cu citoplasma mai abundentă, pe măsură ce devin active în sinteza de Colagen, transformându-se în Fibroblaste.

**Pericitul** (fig. 27) este considerat o celulă mezenchimatoasă sau adventiceală a venulelor. Pericitele sunt localizate pe lamina bazală a capilarelor şi a venulelor postcapilare. În MO apar sub forma câte unui nucleu aplatizat situat la exteriorul celulelor endoteliale. Prezintă extensii citoplasmatice lungi care le conferă un aspect stelat şi înconjură celulele endoteliale realizând contacte cu suprafaţa celulelor endoteliale vasculare prin joncţiuni macula occludentes. Citoplasma lor conţine filamente de Actină, Miozină, Tropomiozină care le conferă o funcţie contractilă, cu rol în cicatrizare. În capilare, au o morfologie citoplasmatică dificil de distins faţă de cea a celulelor endoteliale; în venulele postcapilare şi în venule pot realiza un strat aproape complet analog fibrelor musculare netede.

În cazul distrugerii vaselor respective, Pericitele prezintă potențialul de a se diferenția în celule endoteliale, în Fibroblaste și în celule musculare netede, putând repara soluția de continuitate.

**Fibroblastul** reprezintă o celulă activă, cu diametrul de 20 μm, de aspect fuziform sau stelat, cu procese citoplasmatice fine, cu nucleul rotund-ovalar, eucrom, cu 1-2 nucleoli, cu o pereche de centrioli și un mic complex Golgi perinuclear, cu citoplasma bazofilă, datorită RER. Mitocondriile sunt mai abundente perinuclear-fig. 28. Citoscheletul este format din microtubuli și o cantitate redusă Actină și α-actinină, dispuse în zona corticală subplasmalemală. Miozina este prezentă dar dispersată în citoplasmă. Suprafața celulară prezintă invaginații care constituie receptori pentru LDL care sunt prelucrate la nivel lizozomal și transformate în HDLP neaterogene. Pe măsura înaintării în vârstă, numărul receptorilor se reduce, constituind unul din factorii inițiatori ai formării plăcilor de **ateroscleroză**.

**Fibrocitul** reprezintă forma de repaus sau silențioasă a Fibroblastului. Este mai redus ca mărime, de aspect fuziform, cu mai puține procese, cu nucleii unici, alungiți, hipercromi, fără nucleoli, cu citoplasma acidofilă datorită abundenței de mitocondrii. Fibrocitul prezintă capacitatea de a redeveni Fibroblast, în cadrul proceselor de **reparare a plăgilor**.

**Miofibroblastul** reprezintă o formă intermediară între Fibroblast și celula musculară netedă. Miofibroblastele sunt Fibroblastele din plăgile în curs de vindecare care capătă aspecte morfo-funcționale caracteristice celulelor musculare netede: elongate, fuziforme. Nucleul este unic, central ovalar, deseori cu un profil ondulat, datorită contracției. Citoplasma conține RER, complex Golgi, Actină dispusă în mănunchiuri longitudinale, Miozină, corpi denși. Diferă de celula musculară netedă prin absența laminei bazale, dispunerea izolată, chiar dacă procesele sale pot stabili joncțiuni gap cu procesele altor

Miofibroblaştti. Funcţia lor este importantă în contracţia plăgilor, ca proces natural ce tinde să închidă o plagă cu pierdere de ţesut, fiind numeroase în ţesuturile de granulaţie. Deasemenea miofibroblastele, prin metaplazie, asigură hipertrofia miometrului asociată sarcinii.

**Adipocitul** are ca precursor Lipoblastul, cu aspect similar Fibroblastului, având capacitatea de a acumula lipide- fig. 29. **Lipoblastul** parcurge trei stadii în cursul maturării sale:

- **Timpuriu** sau incipient: aspect elongat, cu numeroase procese, cu RE, complex Golgi, cu lamină bazală şi cu apariţia incluziilor lipidice la unul din polii celulei
- **Mijlociu** sau mediu: formă ovalară, cu incluzii lipidice perinucleare şi glicogen
- **Avansat**: mare, sferic, cu RER diminuat cantitativ şi cu apariţia fenomenelor de coalescenţă între incluziile lipidice.

**Adipocitul alb** sau **unilocular** sau **Lipocitul matur** prezintă o masă de lipide care împinge nucleul la un pol, lipidele nefiind colorate în coloraţiile uzuale, aspectul fiind de celulă în "inel cu pecete". Adipocitul alb are un diametru de peste 100 μm, nucleul unic aplatizat excentric, citoplasma dispusă periferic, citoscheletul fiind fragmentat progresiv şi împins la periferie de către incluzia de trigliceride. Lipidele pot fi puse în evidenţă prin următoarele tehnici: Sudan II- roşu, Sudan IV- negru, Scharlach- roşu aprins, fixare şi colorare cu acid osmic- negru. Celula este înconjurată de o lamină bazală şi în exteriorul acesteia o reţea de fibre de reticulină dispusă în "coş de baschet". Adipocitul nu are capacitate de mitoză, provine doar din maturarea celulei precursor. Numărul lor scade prin fenomenul de apoptoză.

ME evidenţiază REN, mitocondrii, ribozomi liberi, vezicole de micropinocitoză cu conţinut lipidic, filamente.

Suprafaţa celulelor adipoase prezintă **receptori** pentru: **Insulină, Factorul de creştere adipocitar hipofizar, 17-β-**

**estradiol** (precursor estrogenic), **hormoni tiroidieni** şi **corticosteroizi**.

Funcţionalitatea adipocitului alb se află la interfaţa a două procese: Lipogeneza şi Lipoliza.

**Adipocitul brun** sau **multilocular** prezintă dimensiuni mai reduse, multivacuolat, cu multiple incluzii lipidice datorită conservării citoscheletului care conţine în special vimentină. Nucleii sunt unici, centrali sau excentrici, rotunzi. Citoplasma conţine un mic complex Golgi perinuclear, REN redus, ribozomi, glicogen şi foarte multe mitocondrii, sferice, cu creste numeroase, cu citocrom care le conferă culoarea brună. Sub stimulul catecolaminic se activează lipaza care hidroxilează trigliceridele, transformându-le în acizi graşi şi glicerol. Acizii graşi sunt oxidaţi în citoplasmă cu producerea de căldură, fără sinteză de ATP (termogeneză). Mitocondriile conţin o proteină transmembranară, **termogenina**, care este redusă la persoanele obeze şi abundentă la animalele care trăiesc la temperaturi scăzute.

Adipocitele trebuie diferenţiate de alte celule care prezintă capacitatea de a stoca lipide (Fat storing cells), cum ar fi Fibroblastele din stroma măduvei osoase şi a ficatului (celula Ito) şi lipofagele care reprezintă Macrofage care au fagocitat lipide.

**Mastocitul** sau **Bazofilul tisular** este o celulă de formă rotund-ovalară sau fuziformă, cu diametrul în jur de 25 μm. Este întâlnit mai ales în ariile perivasculare. Conţine un nucleu rotund, central, cu 1-2 nucleoli evidenţi. Citoplasma prezintă numeroase granule bazofile care pot masca nucleul şi care se colorează cu Albastru de toluidină în purpuriu (roşu magenta), proprietate denumită **metacromazie**. ME evidenţiază un complex Golgi bine reprezentat, mitocondrii, câteva cisterne de RER şi granule numeroase, neregulate, cu diametrul de 0,3-0,8 μm, delimitate de membrane, cu un conţinut variabil ca ultrastructură-fig. 30. Mastocitele sunt de două tipuri:

- ale **corionului mucoaselor**, care conţin **condroitin-sulfat** ca substrat în interiorul granulelor;
- ale **ţesutului conjunctiv**, dispuse în ariile cu ţesut limfoid, având drept substrat **heparina**. Heparina este un glicozaminoglican sulfatat cu efect anticoagulant, lipolitic, cu proprietatea de a creşte permeabilitatea capilarelor şi a venulelor, putând astfel modifica presiunea arterială.

Granulele mai conţin **Histamină**, **proteaze neutre**: triptază, şi chimază, la unele specii şi Serotonină sau 5-hidroxi-triptamină care determină constricţia vaselor mici, **Factor activator al plasminogenului**, **Factor de activare plachetară**, **factori chemotactici** pentru eosinofile (ECFA- eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis), pentru neutrofile şi enzime capabile să degradeze glicozaminoglicanii substanţei fundamentale: **β-glucuronidază**, **hexosaminidază** şi **aril-sulfatază**. Conţinutul granulelor se eliberează prin:

- **degranulare simplă** sau **exocitoză compusă** (o serie de granule fuzionează unele cu altele şi cu o deschidere la suprafaţă, creându-se un canal delimitat de membrană care se extinde în citoplasmă)
- **clasmatoză**, cu ruperea membranelor, fenomen care se produce în Şocul anafilactic.

Degranularea este stimulată de razele X, variaţii ale pH-ului, temperaturi ridicate, substanţe toxice (veninuri), complexe Ag-Ac.

Deasemenea Mastocitele pot sintetiza produse noi, fără a le stoca: **Leucotriena C**, care creşte permeabilitatea vasculară şi determină constricţia musculaturii netede, **Prostaglandine**, **Tromboxani**-fig. 31.

Suprafaţa Mastocitelor prezintă **receptori** pentru fracţiunea **Fc a Ig E**.

Persoanele **atopice** (10-20% din populaţie) răspund prin producerea de cantităţi mari de Ig E la anumiţi stimuli. În

contact cu un alergen, eliberează Ig E care se fixează cu Fc pe receptorii Mastocitelor, aceasta fiind denumită **etapa de sensibilizare**. La al doilea contact ca alergenul respectiv, acesta este recunoscut şi legat la Ig E cuplat la receptorii Mastocitelor. Urmează degranularea şi eliberarea de citokine nou-formate determinând vasodilataţia, creşterea permeabilităţii vaselor capilare, contracţia musculaturii netede a căilor respiratorii, stimularea secreţiei sero-mucoase a glandelor bronhice, fenomene aparţinând **stărilor alergice**, manifestate ca: urticarie, rinită, conjunctivită, boală astmatică, până la starea de Şoc anafilactic.

Mastocitele exprimă şi receptori pentru $C_{3a}$ şi $C_{5a}$, prin care se realizează degranularea în infecţiile microbiene.

Datorită substanţelor chimice eliberate de Mastocite acestea prezintă următoarele funcţii:

- Menţin sângele în stare fluidă
- Asigură fluiditatea lichidelor tisulare
- Intervin în reglarea lipemiei (heparina fiind un cofactor al triglicerid-lipazei şi, în acelaşi timp, reglează hidratarea, prin modificarea permeabilităţii capilare în ţesutul adipos)
- Pot fixa unele metale
- Pot fixa unele microorganisme
- Intervin în procesele de reparare tisulară
- Intervin în reacţiile de apărare, detectând Antigenele şi iniţiind un răspuns inflamator local
- Sintetizează acid hialuronic şi glicozaminoglicani, componente ale substanţei fundamentale a ţesutului conjunctiv
- Intervin în turnover-ul substanţei fundamentale, prin acţiunea enzimelor care o pot degrada.

Timpul de viaţă este de câteva săptămâni până la câteva luni.

**Macrofagul** sau **Histiocitul tisular** este al doilea ca frecvenţă, după Fibrobast-Fibrocit. Este o celulă fuziformă,

stelată, cu un contur uneori neregulat datorită capacității sale de a emite pseudopode. Se consideră că există două tipuri de Macrofage:

- **inactiv** sau **fix**, cu un nucleu mic, rotund-ovalar, mai cromatic comparativ cu cel al Fibrobastului, cu grămezi inegale de cromatină și citoplasmă omogenă;
- **activ** sau **mobil**, mai mare, cu nucleul ușor mai mare, mai hipercrom, cu citoplasma mai abundentă, cu granule, vacuole, aspectul său variind după natura materialului fagocitat: cărbune sub forma pigmentului antracotic de culoare neagră, săruri biliare sub forma unor granule verzi, hemosiderină rezultată din degradarea hematiilor, evidențiată prin reacția Perls, în care se colorează albastru.

Cele două tipuri reprezintă de fapt faze diferite în evoluția aceluiași tip de celulă. Mai mult, termenii tradiționali au fost înlocuiți prin:

- Macrofagele **rezidente**, prezente în țesuturile conjunctive, în absența stimulilor exogeni;
- Macrofagele **solicitate**, mobilizate din monocitele circulante ca răspuns la un stimul
- Macrofagele **activate**, cu o capacitate înaltă fagocitară și de procesare antigenică.

Macrofagele rezidente nestimulate sunt fuziforme sau stelate, mai abundente perivascular, cu nuclei mai cromatici, mai mici decât ai Fibroblastelor și cu vacuole și granule citoplasmatice (lizozomi primari și secundari).

ME evidențiază prezența de microvili, membrane ondulante, pseudopode, aspecte de endocitoză, ribozomi liberi, RER, lizozomi, filamente contractile de Actină, Miozină, microtubuli, filamente intermediare de citoschelet în cantitate redusă, nucleul mare, cu grămezi neregulate de heterocromatină-fig. 32.

Suprafața Macrofagului prezintă **receptori** pentru **Ag**, pentru **Fc a Ig G**, pentru factorul $C_3$ al complementului, pentru

**IL-2**, pentru **Interferon** şi conţine **enzime**: **ATP-ază**, **5-nucleotidază**.

Macrofagele activate realizează procesul de **fagocitoză**, cu următoarele etape:

- acoperirea Ag cu opsonine (Complementul şi Ig) sau **opsonizarea**
- **cuplarea la receptorii** specifici de pe suprafaţa Macrofagului
- **ingestia** prin mecanismul de "fermoar"-falduri ale citoplasmei macrofagului acoperă progresiv Ag opsonizat prin cuplarea progresivă a Ig, $C_3$ la receptorii corespunzători
- formarea unui **fagozom**
- fuziunea acestuia cu lizozomii cu formarea **fagolizozomilor**
- **digestia** fie prin enzime şi proteine cationice toxice, în urma procesului rezultând **telolizozomii** sau corpii reziduali sau pigmentul de lipofuscină (galben-brun), fie prin oxidare, hidroxilare până la NADPH, care este degradat enzimatic, obţinându-se radicali $O^+$, **superoxizi** şi **peroxizi,** cu eliberare de $H^+$, **produşi halogenaţi**, toate acestea având o acţiune toxică.

Activarea Macrofagelor se realizează de către: **lipopolizaharidele** din pereţii bacteriilor Gram-negative şi de **Interferonul** γ (INF γ) produs de limfocitele T stimulate antigenic.

**Sistemul Fagocitar Mononuclear** (SFM) a fost descris de van Furth în 1969 şi cuprinde următoarele componente:

- **Compartimentul central** reprezentat de măduva osoasă hematogenă;
- **Compartimentul circulant** reprezentat de sânge;
- **Compartimentul ţesutului conjunctiv**.

Proprietăţile celulelor componente ale acestui sistem sunt:

- **Fagocitoză** intensă
- **Aderență** la suprafețele de sticlă *in vitro*
- Emiterea de **membrane ondulante**
- **Receptori** pentru **Ig G** și **complement**
- Reacție pozitivă pentru **peroxidază**, **esterază** și alte enzime lizozomale.

Compartimentul central este reprezentat de **celulele stem**, din care provin **celulele stem angajate pe linia monocitară**, **Monoblastele**, **Promonocitele**.

Compartimentul sanguin este reprezentat de **Monocitul** sanguin, cu o durată de viață de aproximativ 3 zile.

Pe măsură ce Monocitele migrează în țesutul conjunctiv devin **Histiocite**, cu o durată de viață de aproximativ 72 de zile. După localizarea lor, deosebim: Macrofage hepatice, celulele Kupffer, Macrofagele splenice, Microglia în țesutul nervos al Sistemului Nervos Central, celula Langerhans din piele, Macrofagul alveolar, Osteoclastul de la nivelul țesutului osos, Macrofagele limfoganglionare, Macrofagele pleurale și peritoneale, tipul A de celule sinoviale.

Macrofagele **sintetizează** următoarele substanțe:

- **Enzime lizozomale**: **hidrolaze**, **proteaze**, **lizozim**, **mieloperoxidază**
- **Colagenază**
- **Elastază**
- **Factori activatori ai plasminogenului**
- **Monokine**:
  - lymphocyte activating factor, factorul activator al Limfocitelor, **LAF**
  - Interleukina 1 (**IL-1**), activator al LT
  - **IL-6**
  - factori stimulatori ai multiplicării Fibroblastelor (**FGF**) și ai celulelor endoteliale
  - **factori chemotactici** pentru polimorfonucleare

- **TNF** (factorul de necroză tumorală, tumor necrosis factor)
- **GM-CSF** (factorul stimulator al coloniilor formatoare de granulocite şi macrofage, din măduva osoasă hematogenă)
- **Eritropoietină**
- **PDGF** (factorul de creştere de origine plachetară)
- **TGF** (factorul transformant de creştere, transforming growth factor)
- **INF** $\alpha$, $\beta$.

- **Fibronectină**
- **C** $_{2,3,4,5}$
- **Prostaglandine**
- **Leucotriena C**

Alte **roluri** ale Macrofagelor sunt:

- Celule prezentatoare de Ag, **APC**
- Prin activare pot deveni **citotoxice**
- Exprimă molecule de histocompatibilitate **MHC** de clasă I şi **II**
- Prin **metaplazie** pot deveni **celule epitelioide** (formă poligonală, situate în strânsă vecinătate, la locul inflamaţiilor cronice) sau **celule gigante** (coalescenţa în mase multinucleate, ca reacţie la prezenţa unor anumite microrganisme sau corpi străini mari, dificil de fagocitat, formându-se **celule tip Langhans** şi **celule de corp străin**)
- Fagocitează lipidele, devenind **lipofage**
- Fagocitează melanina, devenind **celule melanofore**.

**Plasmocitul** este o celulă rotund-ovalară, cu diametrul de 20-25 μm, cu nucleul excentric, cu cromatina dispusă în grămezi radiare, mai mari în vecinătatea membranei nucleare, conferind un aspect de "**spiţe de roată**" sau de "**cadran de ceas**", cu 1-2 nucleoli evidenţi dispuşi central. Citoplasma este bazofilă, cu excepţia unui halou clar perinuclear. Coloraţia

Brachet cu Verde Metil Pironină (VMP) evidenţiază ARN-ul cu roşu şi ADN-ul cu verde. Pretratarea cu ribonucleză determină dispariţia pironinofiliei. Citoplasma este PAS pozitivă şi fluorescentă în colorația cu Acridin orange.

ME evidenţiază microvili, pseudopode, RER abundent, ribozomi liberi, perinuclear fiind complexul Golgi şi o pereche de centrioli (aria mai palidă în MO)-fig. 33. În cazul în care RER este dilatat este evident sub forma unor incluzii sferice, de 2-3 μm diametru, denumite **corpii Russel**. Aceştia conţin un material proteic şi hidrocarbonat, considerat drept acumulări de deşeuri rezultate în urma secreţiei de anticorpi.

Origine: Limfocitele B stimulate de contactul cu Antigenii solubili devin Imunoblaşti şi aceştia se transformă în Limfocite B cu memorie şi în Plasmocite.

Plasmocitele sunt numeroase în corionul mucoaselor, unde **sintetizează Ig**, intervenind astfel în Răspunsul imun de tip umoral.

Timpul de viaţă al Plasmocitelor este de 10-30 de zile.

**Celula pigmentară** îşi are originea în crestele neurale, de unde migrează în epiderm, transformându-se în **Melanocite**. În cursul migrării, unele rămân în derm. Ele sintetizează **Melanină**, care va fi preluată de Macrofage după moartea lor.

## Varietățile țesutului conjunctiv

Țesutul conjunctiv poate fi clasificat în următoarele tipuri:

- **Țesutul conjunctiv propriu-zis**, în care substanța fundamentală prezintă un aspect de gel, cu următoarele subtipuri:

➢ **Țesutul conjunctiv lax, celular, difuz, areolar**, localizat în dermul superficial, în corion, în submucoase, în adventice, în seroase, în stroma organelor parenchimatoase, ca teci fine în jurul capilarelor, în jurul fibrelor nervoase, a fibrelor tendinoase, a fibrelor musculare. Denumirea de "lax" provine de la proporția aproximativ egală dintre elementele constitutive, cu spații evidente printre celule și fibre, spații ocupate de substanța fundamentală. Denumirea de "celular" este dată de reprezentarea tuturor tipurilor de celule ale țesutului conjunctiv. Termenul de "difuz" corespunde repartiției largi în organism. Fibrele care îl compun sunt distanțate, au traiecte neregulate, delimitând spații arciforme, pline cu substanță fundamentală și celule, determinând și denumirea de "areolar". Această varietate de țesut conjunctiv prezintă o consistență moale, permite procesele de difuziune, prezintă o mare plasticitate și posedă capacitate de metaplazie. Țesutul conjunctiv lax reprezintă sediul proceselor metabolice, de apărare, de reparare.

✓ **Dermul superficial** reprezintă proiecțiile digitiforme ale dermului spre epiderm- **papile conjunctivo-vasculare**, alternând cu proiecțiile epidermului în derm- creste epiteliale. Dermul papilar este alcătuit din fascicole subțiri de Colagen paralele cu Membrana bazală, asociate cu fibre elastice, reticulare. Celulele

sunt frecvente, fiind reprezentate de Fibroblaste, Fibrocite, Macrofage, Mastocite, realizând infiltrate difuze.

✓ **Corionul** reprezintă țesutul conjunctiv situat subdiacent epiteliului de tapetare al organelor cavitare, cele două țesuturi participând la formarea păturii interne- Mucoasa.

- În **tractul digestiv** (mai ales distal) și **respirator** (mai ales la bifurcații), corionul se particularizează prin prezența unei proporții mai reduse de fibre, în care predomină fibrele reticulare, dispuse în rețea care servește drept suport numeroaselor celule implicate în reacțiile imune: Macrofage, Limfocite, Plasmocite, Mastocite, alături de populația autohtonă de Fibroblaste- Fibrocite. Capilarele sunt numeroase, fiind dispuse într-un plex subepitelial în tractul digestiv, mai ales inferior. Aspectul descris reprezintă o adaptare morfo-funcțională la agresiunea microorganismelor aduse prin alimentele ingerate sau prin aerul inspirat, denumirea fiind de **Corion de apărare**.
- Pătura internă a uterului, denumită **Endometru**, prezintă un corion particular. Acesta este dispus în jurul glandelor endometriale, conținând o substanță fundamentală redusă, fibre reticulare, o rețea de capilare, rare Limfocite și numeroase celule de natură fibroblastică, cu receptori pentru hormonii sexoizi feminini. Sub efectul Progesteronului, produs în a doua jumătate a ciclului endometrial de către Corpul progestativ ovarian, celulele stromale se măresc, devin joncționate între ele, secretă cantități importante de glicogen, conferind un aspect vacuolar citoplasmelor, în colorațiile uzuale. Celulele pregătesc endometrul în vederea nidației, glicogenul servind drept sursă nutritivă pentru embrion. Celulele se denumesc **pre-**

sau **pseudodeciduale** (ajung la dezvoltare maximă în timpul sarcinii- celule deciduale). Ele se dispun în zona situată subdiacent epiteliului de tapetare a Endometrului denumită **zona compactă** datorită densității celulelor predeciduale. Corionul poartă denumirea de **Corion citogen**.

- **Țesutul conjunctiv dens, fibros** cu două forme:
  - ✓ **semiordonat** (dermul profund, corionul mucoasei masticatorii, învelișurile organelor-meningele dur, capsulele și septurile în organele parenchimatoase, periostul, pericondrul, epimisiumul, epitenoniul, fasciile, sclerotica)
  - ✓ **ordonat** (țesutul propriu al corneei, aponevrozele, tendoanele, ligamentele, capsulele articulare).

Țesutul conjunctiv dens prezintă o predominență a fibrelor de Colagen dispuse în mănunchiuri sau fascicole ondulate, fibrele elastice sunt mai rare, substanța fundamentală este mai redusă și celulele (Fibroblaste, Fibrocite, celule migrate) sunt distanțate. Datorită structurii sale, țesutul conjunctiv dens prezintă funcții de susținere și de protecție mecanică.

În raport cu direcția forțelor mecanice care acționează asupra sa, se disting țesuturi dense semiordonate (forțe mecanice cu orientări diferite) și ordonate (forțe mecanice cu aceeași orientare).

Țesutul conjunctiv **dens semiordonat** are ca prototip de descriere **Dermul profund**. Acesta este situat sub nivelul dermului superficial fără o delimitare precisă și se continuă cu hipodermul. Este alcătuit din fascicole evidente de fibre de Colagen, intersectate, cu o direcție dominantă, paralelă cu suprafața epidermului, din care se desprind și fibre cu alte orientări. Fibrele reticulare și elastice sunt reduse. Capilarele sunt mai rare, predominând în schimb arteriolele, sursa capilarelor dermului superficial și

venulele care colectează capilarele dermului papilar. Acest țesut prezintă o flexibilitate redusă dar conferă o rezistență ridicată la forțele de tracțiune, îndeplinind un rol de susținere, de apărare și de nutriție.

Țesutul conjunctiv **dens ordonat** are mai multe forme de prezentare, după localizarea sa.

- **Țesutul propriu al corneei** este situat între epiteliul anterior (stratificat pavimentos nekeratinizat) și cel posterior (simplu pavimentos). Este alcătuit din 200-250 de lamele alcătuite din substanță fundamentală bogată în glicozaminoglicani sulfatați, Colagen tip II, III dispus ca fibre paralele și Fibrocite aplatizate, cu formă de fluture, sau stelate, denumite **Keratocite**. Datorită faptului că glicozaminoglicanii sulfatați absorb puțină apă, la care se adaugă lipsa țesutului conjunctiv lax, paucitatea celulelor și lipsa vaselor se asigură transparența corneei. Deoarece corneea este avasculară se pretează ca material pentru allografe. Nutriția sa se realizează prin difuziune de la umoarea apoasă.
- **Aponevrozele** sunt alcătuite din două sau mai multe lamele de Colagen de tip I dispuse în mănunchiuri cu fibrele paralele între ele într-o lamelă. Unele fibre realizează alipirea la lamela vecină. **Fibre de Colagen de sutură**. Substanța fundamentală conține o cantitate redusă de glicozaminoglicani sulfatați. Printre fibre se găsesc Fibrocite cu aspect aplatizat. Fine pelicule de țesut conjunctiv lax conțin capilarele care asigură nutriția aponevrozei. Funcțiile aponevrozelor sunt de a limita contracțiile musculare și de a servi drept inserție mușchilor.
- **Tendoanele** prezintă o formă cilindrică și sunt alcătuite din fibre de Colagen de tip I dispuse în mănunchiuri paralele. Printre acestea se găsește o rețea de fibre elastice. Printre fibre se dispun celule aplatizate, în

şiraguri paralele, adesea nucleii a două celule vecine fiind grupaţi câte doi- **nuclei gemeni**. Aceste celule sunt de natură Fibocitară, fiind denumite **Tenocite**. Substanţa fundamentală este în cantitate redusă. Se realizează benzi sau fascicole primare delimitate de o atmosferă conjunctivo-elastică laxă denumită **endotenoniu**. Un astfel de fascicol tendinos este suficient pentru inserţia fiecărui muşchi extrinsec al globului ocular. Mai multe fascicole primare compun un fascicol secundar investit cu o pătură conjunctivă ceva mai dansă- **peritenoniu intern**. Mai multe fascicole secundare realizează tendoanele mari care sunt delimitate de o capsulă de ţesut conjunctiv dens semiordonat- **peritenoniu extern** sau **epitenoniu**. Acestă pătură conţine arteriole, venule şi terminaţii nervoase.

- **Ligamentele** prezintă o structură similară celei descrise la tendoane, cu o organizare ceva mai neregulată.

➢ **Ţesutul conjunctiv mucoid**, localizat în mezenchimul embrionului, în cordonul ombilical (gelatina Wharton), în pulpa dinţilor de lapte. Este alcătuit dintr-o masă gelatinoasă abundentă, puternic hidratată, metacromatică cu Albastru de toluidină (datorită conţinutului ridicat în glicozaminoglicani şi bogăţiei în acid hialuronic). Ţesutul mucoid conţine o reţea de fibre reticulare pe care se dispun Fibroblate stelate sau celule mezenchimale. Cantitatea de fibre de Colagen conţinută creşte odată cu maturarea ţesutului mucoid. Fibrele elastice se găsesc doar în pereţii vaselor sanguine care asigură nutriţia ţesutului.

- **Formele speciale** de ţesut conjunctiv sunt:

➢ **Ţesutul adipos alb**, localizat la nivelul pielii în paniculii adiposi, distribuit aproximativ egal pe tot corpul la nou-născut şi copii, sau mai abundent în anumite zone la adulţi: cervical, axilar, inghinal, perineal, mezenter, mediastin,

măduva osoasă, perirenal, perisuprarenalian, în jurul globului ocular şi a tiroidei. Ţesutul adipos reprezintă 15-20% din greutatea corporală la sexul masculin şi 20-25% din greutatea corporală la femei. Proporţia elementelor costitutive este: 15-30% apă, 2-3% proteine, 1% minerale şi 60-80% lipide. Macroscopic prezintă o culoare alb-gălbuie. Microscopic se prezintă sub formă de lobuli, cu septuri conjunctive bogate în fibre de reticulină care înconjură în exterior lamina bazală. Septurile conţin capilare fără pericite, cu fibre nervoase amielinice (cu terminaţii situate doar la nivelul pereţilor vasculari), realizând împreună pedicoli vasculo-nervoşi. În substanţa fundamentală a septurilor conjunctive se găsesc Fibroblaste, Mastocite (heparina fiind co-factor al lipoprotein-lipazei) şi Macrofage.

**Lipogeneza**

Grăsimile alimentare sunt degradate în duoden de către **lipaza pancreatică**, fiind transformate în **acizi graşi** şi **glicerol**. Acestea sunt preluate de epiteliul intestinal şi recombinate pentru a forma grăsimi neutre: **trigliceride**. Trigliceridele sunt eliberate la nivelul membranelor bazo-laterale ale enterocitelor, în spaţiul Grunhagen, trec prin membrana bazală a epiteliului intestinal şi ajung în sânge, cu sau fără tranzit prin limfă, sub formă de **chilomicroni**. Chilomicronii ajunşi în capilarele situate în vecinătatea adipocitelor sunt expuşi la **lipoproteinlipază**, fiind transformaţi în **acizi graşi**. Lipoproteinlipaza este stimulată de heparină. Acizii graşi sunt preluaţi de adipocite şi combinaţi cu glicerolul endogen pentru a forma mono-, di- şi mai ales **trigliceride** şi stocarea lor în picături-fig. 34. Acestea conţin şi esteri de Colesterol, lipoproteine şi substanţe liposolubile, de tipul **carotenoizilor** care conferă şi tenta gălbuie ţesutului adipos. Trigliceridele pot fi sintetizate de celulele adipoase

din glucoza sanguină şi aminoacizii rezultaţi din digestia hidrocarbonatelor şi a proteinelor alimentare. **Insulina** stimulează lipogeneza prin următoarele acţiuni:

- Stimulează sinteza de acizi graşi din Glucoză
- Stimulează preluarea de glucoză şi conversia sa în trigliceride
- Stimulează sinteza de lipoproteinlipază
- Stimulează fosforilarea Glucozei care îi facilitează absorbţia.

**Lipoliza**

Lipoliza are loc sub acţiunea **trigliceric-lipazei** care disociază trigliceridele din picături iar acizii graşi eliberaţi în sânge reprezintă o sursă energetică. Triglicerid-lipaza este stimulată de Adenilat-ciclază. Adrenalina şi Noradrenalină eliberate de terminaţiile nervoase simpatice postganglionare stimulează lipoliza acţionând asupra receptorilor β-adrenergici. Eliminarea acizilor graşi insolubili necesită cuplarea cu albumina serică în scopul transportului spre alte ţesuturi-fig. 33. În urma lipolizei rezultă şi glicerol solubil liber care este transportat spre ficat. Acizii graşi pot fi produşi şi din glucide şi proteine, necesitând glicerol-kinază. Procesul nu mai are loc la nivelul adipocitelor şi generează corpi cetonici. Reglarea lipolizei este realizată şi de hormoni: **LMF** (Factorul Mobilizator de Lipide), **hormonii tiroidieni**, **STH**, **ACTH**, **Glucagonul**.

**Mobilizarea lipidelor** are loc, în caz de necesitate, progresiv de la nivel subcutanat, mezenteric, retroperitoneal, ultimele depozite rămânând cele situate la nivelul extremităţilor membrelor superioare, inferioare şi la nivel retroorbital. În cadrul acestui proces se constată modificarea aspectului adipocitelor care devin poligonale sau fuziforme, cu un număr redus de picături lipidice,

asemănătoare Fibroblastelor, denumite **Adipocite silenţioase**.

Funcţiile îndeplinite de ţesutul adipos alb sunt de: rezervă nutritivă, protecţie chimică, rezistenţă la presiune, izolare termică, conversia androgenilor la estrogeni.

**Histogeneza**

Ţesutul adipos alb se formează în cursul **adipogenezei secundare** care are loc spre sfârşitul vieţii intra-uterine şi începutul vieţii postnatale, din celule precursoare fuziforme care acumulează lipide ce vor suferi un proces de coalescenţă într-un singur depozit intracelular.

La rozătoare şi ulterior la om, a fost descoperită o genă, *ob*, care codifică sinteza unei substanţe de către adipocitul alb: **leptină**. Aceasta acţionează asupra unor receptori hipotalamici (codificaţi de gena *db*), funcţionând ca un **hormon antiapetit** sau **lipostat**. Alături de leptină, adipocitele mai produc şi adipsina, $TNF_{\alpha}$.

Mutaţii la nivelul genelor *ob* sau *db* determină boala cunoscută sub denumirea de **Bulimie**.

La obezi, s-a constatat o creştere marcată a secreţiei de leptină.

**Obezitatea**, o boală frecventă a civilizaţiei poate fi:

- **hipertrofică**, datorită acumulării excesive de lipide într-un număr normal de adipocite (care pot ajunge de patru ori mai mari decât normal), apărută în cursul vieţii adulte
- **hipercelulară**, caracterizată printr-un număr crescut de precursori ai celulelor adipoase, datorită supra-alimentării în primele săptămâni de viaţă
- **mixtă**, când ambele procese se suprapun.

În cazul unor fracturi, se poate produce **Embolia grăsoasă** datorită mobilizării lipidelor conţinute de celulele adipoase în sânge (de la măduva osoasă).

# ȚESUTUL CARTILAGINOS

Cartilagiul reprezintă un țesut fibros avascular, neinervat, cu o consistență de cauciuc, rezistent la compresiune și tracțiune, fără a suferi distorsiuni permanente-**flexibilitate**, cu proprietatea de **rezilienţă**-capacitatea de a absoarbi șocurile. Servește drept arie de pliere pentru articulații, facilitând mișcările scheletului și este esențial pentru dezvoltarea și creșterea oaselor lungi pre- și postnatal.

Componentele țesutului cartilaginos sunt:

- **Pericondru**: capsulă conjunctivo-vasculară
- Celulele: **Condroblaste** și **Condrocite** situate în cavități-**Condroplaste**
- **Matricea extracelulară**: fermă, bogată în acid hialuronic, glicozaminoglicani și proteoglicani care interacționează cu fibrele de Colagen și cu fibrele elastice. După proporția elementelor costitutive se deosebesc trei tipuri de cartilagii:
- **Cartilagiul hialin**, în care matricea conține fibre de **Colagen tip II**
- **Cartilgiul elastic**, în care predomină **fibrele elastice** în matrice
- **Fibrocartilagiul**, în care matricea conține **Colagen tip I**.

**Cartilagiul hialin**

Cartilagiul hialin prezintă în stare proaspătă o culoare alb-albăstrie translucidă. Constituie scheletul temporar al embrionului, fiind denumit cartilagiul tranzițional. La adult ocupă suprafețele articulațiilor mobile, capetele ventrale ale articulațiilor sterno-costale, plăcile epifizare, pereții căilor respiratorii: septul nazal, unele cartilagii laringiene, trahea, bronhiile principale și supralobulare. Localizările sunt elocvente pentru funcțiile îndeplinite de cartilagiul hialin:

geneza țesutului osos, repararea țesutului osos, mobilitatea articulară, menținerea diametrului căilor respiratorii.

**Pericondrul** înconjură cartilagiul hialin, cu excepția suprafețelor articulare care se nutresc prin difuziune de la lichidul sinovial și de la capilarele țesutului osos din vecinătate. Pericondrul prezintă două straturi:

- **Stratul extern** sau **fibro-vascular** este alcătuit din țesut conjunctiv dens, bogat în fibre de Colagen tip I, numeroase Fibroblaste și vase sanguine, fiind denumit și **stratul nutritiv**.
- **Stratul intern, celular** sau **de regenerare** este compus din **Celule condrogenice** care dau naștere **Condroblastelor**. Acestea sunt eliptice, axa lor mare este paralelă cu suprafața. Microscopia optică evidențiază un complex Golgi bine dezvoltat, RER, picături lipidice și de glicogen. Funcția lor este de sinteză de matrice și pe măsura acumulării acesteia devin încastrate, situându-se în mici cavități și devenind Condrocite.

**Condrocitele** sunt celule rotunde, situate în lacune denumite **Condroplaste primare**, prezintă o formă lenticulară la suprafață și mai rotunjite în profunzime. *In vivo*, Condrocitele ocupă întreaga cavitate dar în preparatele histologice, datorită retracției, capătă forme neregulate, lăsând un spațiu între conturul celular și cel al Condroplastului respectiv. ME relevă prezența organitelor tipice pentru celulele secretante de proteine: RER, complex Golgi, vacuole golgiene, REN, mitocondrii, incluzii lipidice, glicogen. Condrocitele au capacitatea de a sintetiza **Colagen tip II, proteoglicani, acid hialuronic, condronectină** și, în culturi, **citokine** de tipul IL-1, TGFα, β (TGF-α stimulează sinteza de IL-1, TGFβ inhibă sinteza de IL-1), FGF II, IGF I și II. IL-1 are rolul de a menține echilibrul sinteză-distrugere. FGF II și IGF I, II stimulează sintezele, mitozele și capacitatea de diferențiere. Condrocitele nu sunt celule postmitotice. Prin diviziuni mitotice pot genera

4-8 celule fiice care alcătuiesc **Serii izogene**, situate în **Condroplaste secundare**. Seriile izogene pot fi **axiale** (lineare) sau **coronare** (radiare).

Matricea conține într-o proporție de 40% din greutatea uscată **Colagen** inclus într-o **substanță extracelulară amorfă**.

În colorațiile de rutină este dificil de diferențiat Colagenul de substanța amorfă deoarece Colagenul se prezintă sub formă de fibrile iar Indicele de refracție este similar. Fibrilele exprimă o periodicitate de 64 nm mascată de interacțiunea cu proteoglicanii. Pe lângă **Colagenul tip II**, se găsesc și proporții mai reduse de **Colagen VI**, de adeziune Condrocite-Matrice, **Colagen tip IX**, **Colagen tip XII** și **Colagen tip XVI**.

**Condrodisplazia** este o afecțiune a țesutului cartilaginos determinată de o mutație pe gena care codifică sinteza colagenului de tip II.

**Proteoglicanii** din substanța amorfă conțin **condroitin-4-sulfat**, **condroitin-6-sulfat**, cu o dispoziție distală și **keratan-sulfat**, cu o dispoziție proximală, legați covalent la **miezul proteic**. În jur de 200 de astfel de proteoglicani se cuplează necovalent la molecula de acid hialuronic, formând **proteoglicani agregați**, care pot ajunge la 4 μm lungime-fig. 35. Aceștia pot lega apa într-o proporție ridicată (70-80%) la lanțurile de glicozaminoglicani încărcați negativ, ceea ce conferă capacitatea de absorbție a șocurilor sau a forțelor biomecanice (îndepărtarea temporară a moleculelor de apă și recuplarea lor la încetarea presiunii exercitate asupra cartilagiului).

Glicoproteina majoră este **Condronectina**, o macromoleculă care promovează aderența Condrocite-Matrice.

Matricea adiacentă Condoplastelor conține glicozaminoglicani numeroși și Colagen redus, tinctorialitatea fiind bazofilă, metacromatică, PAS pozitivă, aria fiind denumită **Capsulă** sau **Matrice teritorială**. Între capsule se

constată modificarea treptată a proporţiilor celor două componente principale, până la inversare, ariile respective trecând progresiv spre acidofilie- **Matrice interteritorială.**

**Histofiziologie**

Lipsa capilarelor determină funcţionarea cartilagiului hialin într-un mediu slab oxigenat, metabolismul glucidic realizându-se prin **glicoliză anaerobă**, cu producerea de acid lactic. Nutrimentele provenite din sângele vaselor din pericondru **difuzează**, transportându-se astfel apă, soluţii, prin acţiunea de pompă datorită compresiei şi decompresiei intermitente a cartilagiului. Celulele sistemului imun nu pot difuza, astfel încât în cazul menţinerii viabilităţii Condrocitelor, cartilagiul poate constitui material pentru allografe. Difuziunea nutrimentelor limitează grosimea maximă a cartilagiului. Datorită solvirii substanţelor nutritive în apa matricei, aproape că nu există molecule libere de apă.

**Creşterea** cartilagiului hialin

Se deosebesc două tipuri de creştere a cartilagiului:

- **Creştere interstiţială**, prin diviziuni mitotice ale Condrocitelor preexistente în timpul stadiilor iniţiale ale formării cartilagiului. Acest proces are loc în cartilagiile articulare şi în plăcile epifizare ale oaselor lungi.
- **Creşterea apoziţională** are loc prin diferenţierea celulelor din pericondru, celule condrogenice, cu transformarea lor în Condroblaste şi sau Condrocite, producându-se un nou strat de matrice cartilaginoasă la periferie.

**Influenţele hormonale** asupra cartilagiului hialin sunt demonstrate de afecţiunile care apar în deficitele sau excesele acestora:

- ✓ **Hipovitaminoza A** determină scăderea grosimii plăcii epifizare
- ✓ **Hipervitaminoza A** determină accelerarea osificării plăcii epifizare

- ✓ **Hipovitaminoza C** determină oprirea producerii de matrice, cu distorsiunea coloanelor cartilaginoase în plăcile epifizare, manifestări ale **scorbutului**
- ✓ **Avitaminoza C**, asociată **deficitului de absorbție a calciului** și **fosforului** determină proliferarea celulelor cartilagiilor epifizare fără calcifierea matricei, însoțită de deformarea oaselor în creștere, ceea ce se denumește cu termenul de **rahitism**

**Modificările degenerative** ale cartilagiului pot apare odată cu înaintarea în vârstă și pot fi:

- **Calcifierea matricei-** conduce la reducerea elasticității, precedată de creșterea mărimii (hipertrofia), a volumului celulelor, urmată de moartea lor; acest proces apare în mod normal în cadrul modelelor cartilaginoase pentru dezvoltarea osului.
- **Degenerarea azbestiformă-** semnifică formarea de agregate localizate de fibre groase, anormale de Colagen, cu pierderea apei, cartilagiul devenind fragil, casant.

**Regenerarea** este dificilă, deseori incompletă, cu excepția primei copilării, prin activitatea pericondrului. În cazul fracturilor cartilagiului, Condroblastele din Pericondru invadează aria de fractură și generează un cartilagiu nou. În cazul unor arii extinse afectate, Pericondrul va genera o cicatrice fibroasă alcătuită din țesut conjunctiv dens semiordonat.

**Histogeneza**

Cartilagiul provine din **celule mezenchimatoase bipotente**. În mediu oxigenat ele generează linia Osteoblastică și în mediu avascular ele se diferențiază pe linie Condroblastică, prin următoarele procese: rotunjirea celulelor situate central, cu retracția extensiilor, multiplicarea rapidă, cu realizarea unor condensări mezenchimatoase, formându-se Condroblaste. Citoplasma acestora este bogată în ribozomi conferind bazofilie citoplasmei, organite implicate în procesul

de sinteză. Prin depunerea de matrice, se realizează separarea Condroblastelor. Celulele situate la suprafață se vor diferenția în două linii: Fibroblastică în Pericondru și Condroblastică spre interior.

Tumorile țesutului cartilaginos se denumesc **Condroame** (benigne) și **Condrosarcoame** (maligne).

**Cartilagiul elastic**

Cartilagiul elastic este situat în zonele care necesită un suport flexibil, cum sunt: pavilionul urechii (auriculul), pereții canalului auditiv extern, trompa Eustache, epiglotă, cartilagiul cuneiform laringian. Macroscopic, prezintă o colorație gălbuie. Structura sa este asemănătoare cartilagiului hialin dar în matrice, alături de fibrilele de Colagen tip II, se remarcă prezența unei rețele abundente de fibre elastice fine, dispuse strâns, concentric, în "coșuleț", în jurul Condroplastelor și mai lax, în afara acestora. Elastina determină colorația macroscopică și se poate evidenția în preparatele microscopice cu colorații specifice. Condrocitele și Condroplastele corespunzătoare sunt mai rotunjite. La exterior, cartilagiul elastic prezintă Pericondru, cu aceleași straturi. Cartilagiul elastic degenerează rar.

**Fibrocartilagiul**

Fibrocartilagiul este localizat în zonele care necesită suport și rezistență la întindere: în discurile intervertebrale, atașat ligamentelor la nivelul suprafețelor cartilaginoase ale oaselor, la nivelul simfizei pubiene, a meniscurilor articulare și a inserțiilor tendinoase. Prezintă caracteristici intermediare între țesutul conjunctiv dens și cartilagiul hialin. Se asociază țesutului conjunctiv fără o delimitare precisă. **Condrocitele** sunt asemănătoare celor din Cartilagiul hialin, fiind **singulare** sau dispuse în **grupe izogene axiale**, ca șiruri lungi, având originea în Fibroblaste. Fibrocartilagiul conține o cantitate

mare de **Colagen tip I**, ceea ce determină acidofilia în coloraţia HE. Mănunchiurile de fibre de Colagen dintre grupele de Condrocite sunt paralele cu acestea, corespunzător forţelor de întindere care acţionează asupra fibrocartilagiului. În vecinătatea celulelor se găsesc insule de fibre de **Colagen tip II**. Unele fibre de Colagen sunt încastrate în matricea ţesutului osos, la nivelul simfizei pubiene. Matricea amorfă este redusă. Fibrocartilagiul nu prezintă pericondru, nutriţia, creşterea şi regenerarea fiind atibutele ariilor de ţesut conjunctiv lax situate la periferia insulelor cartilaginoase.

**Discurile intervertebrale** sunt situate între vertebre, pe care le susţin prin ligamente. Ele se constituie ca un manşon lubricat ce împiedică eroziunea datorită forţelor abrazive ce iau naştere în timpul mişcărilor coloanei vertebrale, cu rolul de a absorbi şocurile.

Sunt alcătuite din două componente:

- ✓ **Inel fibros cartilaginos** (annulus fibrosus)- reprezintă un ţesut conjunctiv dens situat extern, compus din lamele suprapuse de Fibrocartilagiu. Acestea sunt alcătuite din mănunchiuri de fibre de Colagen aranjate paralel într-o lamelă şi în unghi de aproximativ 90° între straturile adiacente, structură ce asigură rezilienţa la forţele de presiune. O secţiune tangenţială a inelului fibros prezintă un aspect asemănător oaselor de peşte.
- ✓ **Nucleu pulpos** de consistenţă lichidiană, dispus central, cu origine în notocord, alcătuit din câteva celule rotunjite dispuse într-o substanţă amorfă, vâscoasă, bogată în acid hialuronic şi fibrile de Colagen tip II. La copii, nucleul pulpos este larg, micşorându-se cu vârsta, fiind treptat înlocuit de fibrocartilagiu.

**Hernierea discurilor intervertebrale** are loc în cazul ruperii inelului fibros, mai ales în regiunea posterioară unde sunt mai puţine mănunchiuri de Colagen, cu expulzia nucleului pulpos şi aplatizarea discului, ceea ce duce la dislocarea sa

dintre vertebre. Deplasarea discului spre măduva spinării determină compresarea nervilor cu manifestări dureroase, în special în zona lombară inferioară şi cu modificări neurologice.

# ŢESUTUL OSOS

**Definiţie, localizări, funcţii**

Ţesutul osos reprezintă un ţesut conjunctiv specializat în scopul realizării suportului structurilor moi, prin duritatea substanţei sale fundamentale. Fiind un constituent major al scheletului adultului, acest ţesut realizează protecţia organelor vitale din cavitatea craniană si toracică şi găzduieşte măduva osoasă. O alta funcţie îndeplinită de ţesutul osos este de rezervor de calciu, fosfat, ioni , asigurând concentraţia acestora în organism. Ţesutul osos alcătuieşte un sistem care multiplică forţele generate in timpul contracţiei musculare, facând posibilă mişcarea corpului.

**Structură**

Structura ţesutului osos este următoarea:

- **Matrice** puternic calcifiată, dură
- **Celule proprii**: **Osteoblaste** provenite din **Celulele osteoprogene** sau **Preosteoblaste** care sintetizează matrice organică şi **Osteocite** situate in cavitaţi sau lacune denumite **Osteoplaste**. Acestea prezintă numeroşi canaliculi, spaţii cilindrice fine care perforează matricea, îndreptându-se către capilare, asigurând schimburile de nutrimente si de cataboliţi.
- **Celule migrate: Osteoclaste**, celule gigante multinucleate implicate in resorbţia si remodelarea ţesutului osos.
- **Endostul** şi **Periostul** reprezintă structuri cu celule osteogenice care tapetează intern si respectiv extern osul.

Ca elemente **funcţionale**, echilibrul dintre procesele de **Osteogeneză** si de **Osteoliză** asigură plasticitatea ţesutului osos.

Ţesutul osos poate fi examinat pe două **tipuri de preparate hisologice**:

Cota II-4761

- **Osul şlif**, realizat prin şlefuirea unui fragment osos până devine extrem de subţire; acest tip de preparare permite examinarea matricei osoase, de culoare alb-gălbuie şi a spaţiilor care găzduiau celulele *in vivo*, Osteoplastele cu canaliculii lor- brun închis-negre, datorită pătrunderii aerului în interiorul lor.
- Preparate obţinute după **decalcifierea** cu acizi urmată de coloraţiile uzuale, caz în care se pot observa şi elementele celulare.

**Celulele osoase**

**Celulele osteoprogene** îşi au originea în celulele mezenchimale nediferenţiate bipotente sau din Pericite (celule mezenchimale adventiceale), sunt localizate în stratul intern al periostului, în endost şi în măduva osoasă; sunt singurele celule ale ţesutului osos capabile de mitoze. Celulele osteoprogene sunt fuziforme, cu citoplasma redusă, acidofilă sau slab bazofilă, conţinând un RER redus, un complex Golgi slab reprezentat şi nuclei unici, eucromi, alungiţi.

**Osteoblastele** sunt situate exclusiv la suprafaţa ţesutului osos, fiind dispuse în strânsă vecinătate. Prezintă capacitatea de **sinteză de componente organice ale matricei osoase** (Colagen tip I, proteoglicani, glicoproteine). În cursul procesului de sinteză, Osteoblastele devin cubico-prismatice, cu tentă bazofilă, unite prin joncţiuni gap, într-o aranjare epitelioidă. Ultrastructura este caracteristică **celulelor activ sintetizante de proteine de export**: polarizare evidentă, cu poziţia nucleului la distanţă de suprafaţa osoasă, nucleol evident, microvili îndreptaţi spre suprafaţa osoasă, RER abundent, complex Golgi bine reprezentat, alături de vezicole golgiene şi mitocondrii dispersate. Procesele citoplasmatice în contact cu cele ale Osteoblastelor vecine devin mai evidente când celulele se înconjură de matrice, devenind Osteocite (lacunele şi canaliculii acestora apar deoarece matricea se

formează în jurul celulelor şi a extensiilor acestora). Declinul sintezei este marcat de atenuarea bazofiliei şi de o aplatizare a formei Osteoblastelor. La nivelul membranei lor plasmatice se găsesc **receptori** pentru parathormon (**PTH**), pentru factorul fibroblastic de creştere II (**FGF II**) care stimulează în mod autocrin Osteoblastul, pentru **25-dehidrocolecalciferol** şi pentru prostaglandine (**PG**). Apariţia matricei noi, încă necalcifiate între Osteoblaste şi osul preexistent definesc stadiul de **Osteoid**. Acest proces apare în cazul apoziţiei osoase şi se finalizează prin depunerea de calciu în matricea nou formată.

În situaţii patologice, poate apare absenţa mineralizării în ţesutul osteoid, maladie denumită **Osteomalacie**.

În **Osteita fibrochistică** se produce îndepărtarea matricei osoase printr-o creştere a activităţii Osteoclastelor, la care se adaugă degenerarea fibroasă.

Diagnosticul maladiilor osoase se poate realiza prin administrarea de Tetraciclină de două ori, la interval de 5 zile, după care se prelevă o biopsie osoasă. Examinarea acesteia în microscopia de fluorescenţă stabileşte rata apoziţiei osoase (Tetraciclina este autofluorescentă şi prezintă o afinitate înaltă pentru mineralele în curs de depozitare în matricea osoasă).

**Celula bordantă** (**"linning cell"**) este considerată un **Osteoblast în repaus relativ**, realizând un strat izolant. Celulele cresc numeric în repausul relativ al sintezei de matrice, prezentând un contur aplatizat. Citoplasma are o tentă eozinofilă, cu un număr redus de organite, nucleul fiind dispus central.

**Osteocitele** derivă din Osteoblaste, fiind situate în lacune, printre lamelele de matrice, câte una în fiecare **Osteoplast** deoarece nu îşi păstrează capacitatea de multiplicare. **Canaliculii** delicaţi ai Osteoplastelor conţin **procesele citoplasmatice** ale Osteocitelor, între care se realizează joncţiuni de comunicare. Canaliculii servesc drept

cale de schimburi moleculare între celule, cât şi cu vasele sanguine, permiţând în acest mod înlănţuirea a circa 15 celule. Celulele prezintă o formă aplatizată, de migdală. Cu cât Osteocitele sunt situate mai profund, cu atât difuziunea materialelor nutritive se efectuează mai dificil, ceea ce determină încheierea ciclului lor celular, generarea de molecule semnal determinând iniţierea remanierii osoase. Citoplasma este eozinofilă, cu organitele reprezentate de reticol endoplasmatic redus, complex Golgi slab dezvoltat. Nucleul prezintă cromatina condensată. Osteocitele prezintă rolul de menţinere a matricei, moartea lor determinând resorbţia acesteia. În vecinătatea lor se găseşte un strat redus de matrice nemineralizată, mai săracă în Colagen, care se poate amplifica la stimulul PTH, proces denumit **Osteoliză osteocitică**.

**Osteoclastele** sunt localizate doar la nivelul suprafeţelor osoase, fiind celule mari, cu diametrul mai mare de 100 μm, mobile, cu numeroase ramificaţii neregulate, cu formă variabilă. Ele derivă din **GM-CSF**, celula progenitor a granulocitelor şi a macrofagelor, din măduva osoasă hematogenă, din care se desprinde un progenitor al osteoclastelor. Acesta prezintă lizozomi încărcaţi cu fosfatază acidă rezistentă la tartrat specifică lizozomilor osteoclastelor. Celulele progenitor fuzionează şi se sinciţializează doar în ţesutul osos, deşi se pot întâlni şi în alte ţesuturi, deoarece răspund unor substanţe inductoare produse de osteoblate şi/sau osteocite. Osteoclastele aparţin SFM. În ariile de resorbţie osoasă, se găsesc situate în depresiuni ale matricei, generate prin degradare enzimatică, denumite **lacunele Howship**. Osteoclastele prezintă **5 până la 50 de nuclei** (celule mutinucleate). Citoplasma este net acidofilă. În celulele active, suprafaţa îndreptată spre matrice este puternic faldată în proiecţii neregulate, dând naştere aşa numitei **"margini viloase"** sau în "perie". Această regiune este înconjurată de o zonă citoplasmatică denumită **zonă clară**, lipsită de organite,

bogată în filamente de **Actină**-fig. 36. Această arie reprezintă situs-ul de adeziune cu matricea, creând un microclimat adecvat resorbţiei osoase, prin realizarea unui **burelet marginal cu Integrine** care permite cuplarea la Colagen şi la glicoproteinele de structură. Restul citoplasmei conţine RER, REN, mitocondrii abundente, complex Golgi bine dezvoltat, lizozomi numeroşi, structuri veziculare şi canaliculare. În spaţiile dintre falduri se găsesc cristale de calciu. În vacuolele citoplasmatice derivate din membrana plasmatică a Osteoclastelor, în apropierea faldurilor, cât şi în spaţiul extracelular se găsesc fibre de Colagen dezintegrate. Osteoclastele secretă enzime: **fosfataza acidă, catepsina B, L, β-glicerofosfataza, arilsulfataza, hidrolaze, colagenaze**, enzime proteolitice care atacă matricea, eliberând substanţa fundamentală calcifiată, eliminând detritusuri formate în timpul resorbţiei osoase. Pe faţa internă a membranei viloase se găseşte **anhidrază carbonică**. La nivelul membranei plasmatice se găsesc **receptori** pentru **calcitonină** şi **PG $E_2$**.

În maladia denumită **Osteopetroză**, oasele sunt dense, grele, de "marmoră", deoarece Osteoclastele nu prezintă margine viloasă, astfel încât resorbţia osoasă devine defectuoasă.

**Matricea osoasă**

Matricea osoasă prezintă două componente:

- ✓ **Matricea anorganică** reprezintă aproximativ 50% din greutatea uscată a matricei osoase, fiind reprezentată de **calciu, fosfor, carbonat, citrat, magneziu, potasiu, sodiu, silicaţi**. Difracţia în raze X evidenţiază organizarea calciului şi a fosfaţilor sub formă de hidroxiapatită. Formula acestora este $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. În această formulă, substituţia $OH^-$ cu Fluorul conferă rezistenţă şi duritate. Calciul poate fi substituit de Plumb, Stronţiu, Radiu, cât şi de izotopi radioactivi ai Bariului, Stronţiului, Radiului.

Plutoniul radioactiv prezintă o afinitate ridicată pentru constituenții organici ai matricei osoase. Fixarea elementelor radioactive în oase determină apariția **Bolii cronice de iradiere**.

ME evidențiază organizarea cristalelor sub formă de prisme cu dimensiunile de 40/25/3 nm, aranjate în șiraguri. Ionii de suprafață sunt hidratați, realizând o "**carapace de hidratare**" care facilitează schimburile dintre ionii cristalelor și fluidele organismului. Alături de forma cristalizată se găsește și fosfat de calciu amorf într-o cantitate importantă.

✓ **Matricea organică** este reprezentată de:

- **Colagen tip I** (circa 95%) care conferă colorația specifică
- **Colagen tip V**
- **proteoglicani** reduși ca dimensiune, cu un grad scăzut de sulfatare
- **glicoproteine** specifice:
  - **Sialoproteină osoasă (BSP)**-proteină de 78 KDa, a cărei sinteză este stimulată de 1,25-$(OH)_2D_3$ (metabolit activ al vitaminei D)
  - **Osteocalcină**-reprezintă 2% din totalul proteinelor de matrice, reprezentând un proteoglican sulfatat, cu greutatea moleculară de 5,8 KDa, conținând trei grupări de acid γ-carboxiglutamic pe moleculă, cuplat la cristalele de hidroxiapatită, sinteza sa fiind stimulată de 1,25-$(OH)_2D_3$
  - **Osteonectină**, bogată în grupări γ-carboxi glutamice, conferindu-i aviditatea pentru calciu, promovând astfel calcifierea matricei osoase
  - **Trombospondină**
  - **Osteopontină**-sialoproteină, cu greutatea moleculară de 63 KDa, cuplată strâns la hidroxiapatită, cuplează osteoblastele și osteoclastele la matricea osoasă, în mod similar

fibronectinei în țesutul conjunctiv, sinteza sa fiind stimulată de 1,25-$(OH)_2D_3$.

Asocierea hidroxiapatitei cu fibrele de Colagen determină duritatea și rezistența. În cazul îndepărtării calciului se prezervă forma, țesutul căpătând însă o flexibilitate asemănătoare tendonului.

Îndepărtarea Colagenului determină menținerea formei originale, însă cu instalarea unei fragilități caracteristice **Osteoporozei**.

**Periostul** și **Endostul**

Periostul și Endostul conțin celule formatoare de os, alături de țesut conjunctiv, tapetând suprafețele externe și interne.

**Periostul** este alcătuit din două straturi:

- **Stratul extern fibros**, bogat în mănunchiuri de fibre de Colagen periostale (**fibrele Sharpey**) care penetrează matricea, cuplând Periostul la os; la acestea se asociază și Fibroblaste.
- **Stratul intern celular** conține celule osteoprogene, cu potențial de diviziune și de diferențiere în Osteoblaste. Celulele osteoprogene prezintă un rol important în creșterea și repararea osoasă, atestat de autoradiografia după administrarea de timidină tritiată (TMT) care este ulterior regăsită în Osteoblaste.

**Endostul** tapetează toate suprafețele interne, este mai subțire ca Periostul, fiind alcătuit dintr-un singur strat de celule osteoprogene într-o cantitate redusă de țesut conjunctiv. Funcțiile îndeplinite de această structură sunt de nutriție, de aport continuu de Osteoblaste în vederea realizării proceselor de reparare și de creștere, funcții care justifică necesitatea prezervării sale în chirurgia osoasă.

**Tipuri de oase**

Se disting două varietăți de os corespunzător **vârstei** acestora:

- **Osul primar, imatur** sau **fibros** este primul care apare în cursul dezvoltării embrionare, fiind ulterior înlocuit de os matur, cu excepția zonelor situate în vecinătatea suturilor oaselor plate craniene, la nivelul alveolelor dentare și a inserțiilor tendinoase. Deasemenea apare în cursul reparării fracturilor. Se caracterizează prin dispoziția dezordonată a fibrelor de Colagen, conținutul redus în minerale (mai radiotransparent) și proporția mai ridicată de Osteocite.
- **Osul secundar, matur** sau **lamelar** se caracterizează prin organizarea lamelară a fibrelor de Colagen.

**Macroscopic**, în special în secțiunile transversale, se pot deosebi două varietăți:

- **Osul compact**, în care se constată prezența de arii dense, fără cavități.
- **Osul spongios, areolar** sau **trabecular**, în care se constată prezența de cavități numeroase interconectate.

**Anatomic**, se pot distinge:

- **Oase lungi** alcătuite din câte două **epifize** care conțin os spongios acoperit de un strat subțire de os compact și câte o **diafiză** alcătuită din os compact, cu o porțiune redusă de os spongios dispusă în jurul canalului medular-fig. 37
- **Oase scurte** compuse din os spongios
- **Oase plate** realizate prin combinarea a două structuri de os compact, denumite **tăblii**, separate printr-o stuctură de os spongios, denumită **diploe**.

Cavitățile osului spongios, cât și cavitatea medulară diafizară conțin **măduvă osoasă**, de mai multe tipuri:

- activă, **hematogenă** sau roșie, la copii și tineri
- **galbenă** sau grăsoasă, bogată în celule stocante de lipide, denumite **lipocite**, la adulți, cu potențialul de a redeveni măduvă roșie în caz de necesitate

➢ **cenuşie**, cu o abundenţă de fibre conjunctive, la vârstnici, fără potenţial de modificare a proporţiei elementelor constitutive.

**Microscopic**, se pot identifica următoarele caracteristici:

- **Osul compact** prezintă o organizare tipică a **lamelelor**, cu grosimea de 3-7 μm, în număr de 10-12, dispuse concentric, în jurul unui canal cu diametrul variabil-**canal Havers**. Acesta conţine ţesut conjunctiv lax, bogat în vase sanguine, nervi, fiind tapetat de endost. Împreună realizează **Sisteme Haversiene** sau **Osteoane**. În lumina polarizată se constată alternanţa de structuri luminoase anizotrope (fibrele de Colagen) cu structuri întunecate izotrope (lamele), determinând o birefringenţă particulară, **Crucea de Malta**. În fiecare lamelă, fibrele de Colagen sunt paralele între ele; printre lamele şi ocazional în interiorul acestora se găsesc **lacune** cu **Osteocite**. În jurul fiecărui sistem Haversian se găseşte un depozit de material amorf, **substanţa de cimentare** sau **linia de cementare** a osteonului, alcătuită din matrice puţin mineralizată, fără celule, fără canaliculi, cu rare fibre de Colagen. Osteonul apare ca un cilindru lung, adesea bifurcat, paralel cu axa lungă a diafizei. Lamelele sunt dispuse spiralat, cu un grad variabil de laxitate, astfel încât se realizează un aspect de cilindru telescopat.

  Canalele Havers comunică cu cavitatea medulară, cu periostul şi între ele prin canale transversale sau oblice, denumite **canalele Volkmann**, lipsite de lamele concentrice, ele perforând lamelele. Sistemul format prin depunerea succesivă a lamelelor din interior spre periferie reprezintă motivul pentru care sistemele tinere au canalele mai largi şi lamela cea mai recentă este cea mai aproape de canalul central.

**Lamelele circumferențiale interne** sunt situate în jurul cavității medulare, având o dispunere circulară.

**Lamelele circumferențiale externe** sunt situate imediat sub periost, fiind mai numeroase.

**Lamelele interstițiale** sau **intermediare** reprezintă grupe de lamele paralele, arciforme, unghiulare sau neregulate, lăsate de sistemele haversiene distruse în cursul creșterii și remodelării osoase.

- **Osul spongios** este alcătuit din **trabecule** realizate de 12-20 lamele osoase, tapetate pe ambele fețe de endost, astfel încât nutriția lor se realizează pe ambele fețe, creîndu-se posibilitate de a avea un număr dublu comparativ cu osul compact. Între trabecule se formează spații rotunjite, neregulate, denumite **areole** care găzduiesc măduva osoasă. Aceste elemente apar prin sudura arcurilor lamelare realizând **arcuri gotice** sau **sisteme ogivale**.

**Histogeneză**

În cursul histogenezei țesutului osos, se disting două tipuri de **procese de osificare**:

- **Osificarea intramembranoasă** se caracterizează printr-un mecanism direct, de mineralizare a matricei secretate de Osteoblaste.
- **Osificarea encondrală** se caracterizează prin depozitarea de matrice osoasă pe o matrice cartilaginoasă preexistentă.

În ambele procese, mai întâi apare țesutul osos imatur care este ulterior înlocuit de os secundar, definitiv. În timpul creșterii, se poate constata prezența de arii de os primar, arii de resorbție și arii de os lamelar situate în vecinătate.

**Remodelarea** reprezintă asocierea procesului de sinteză osoasă cu cel de îndepărtare de os. Aceste fenomene au loc atât în oasele în creștere, cât și la adult dar la o rată mai lentă.

**Osificarea intramembranoasă** reprezintă sursa oaselor plate ale cutiei craniene și a claviculei. Procesul are loc în

condensări ale țesutului mezenchimal, asigurând și creșterea oaselor scurte și îngroșarea oaselor lungi.

Inițierea are loc în centrul geometric al unei membrane conjunctivo-vasculare, zonă denumită **centrul de osificare primară**. El este situat în vecinătatea capilarelor, sub forma unor grupe de celule mezenchimale care se diferențiază în celule Osteoprogene care devin Osteoblaste, stelate, situate la o oarecare distanță între ele. Acestea sintetizează fibrele de Colagen ale țesutului conjunctiv, denumite **travee de direcție** pentru orientarea Osteoblastelor. Osteoblastele sintetizează matrice osoasă nouă care se calcifică, cu încapsularea unor Osteoblaste și transformarea lor în Osteocite.

Insulele de os în dezvoltare formează **spiculi**. În centrul de osificare apar câteva grupe simultane, fuziunea spiculilor formați de către acestea realizând **trabecule** într-o structură spongioasă (**os primar**). Țesutul conjunctiv dintre spiculi este penetrat de vase sanguine care aduc celule mezenchimale nediferențiate care vor genera celulele măduvei osoase. Din acestea se vor desprinde precursorii **Osteoclastelor** care, odată formate, vor participa la realizarea **osului secundar**. Celulele situate în condensările țesutului mezenchimatos generează Osteoblastele care asigură creșterea continuă a centrilor de osificare.

**Centrii de osificare** cresc radiar, fuzionează și înlocuiesc țesutul conjunctiv.

Sub influența hormonilor de creștere și a presiunii datorate creșterii encefalului are loc evoluția curburii și creșterea în suprafață a osului plat până la atingerea limitelor. În lipsa hormonilor de creștere, țesutul conjunctiv dintre două oase dispare, are loc fuzionarea sau sutura oaselor late. Fontanelele noului născut reprezintă arii de consistență redusă corespunzătoare părților de țesut conjunctiv încă neosificat.

La nivelul oaselor plate, mai ales postnatal, predomină procesul de formare de os asupra celui de resorbție osoasă, la

nivelul suprafeţelor internă şi externă, astfel realizându-se două structuri compuse din os compact (**tăblia internă** şi respectiv **externă**), porţiunea centrală rămânând spongioasă (**diploe**). Porţiunea de ţesut conjunctiv care nu suferă osificare realizează **endostul** şi **periostul**.

**Osificarea encondrală** se realizează în modele cartilaginoase, mai întâi în zonele centrale, prin hipertrofia Condrocitelor şi a Condroplastelor respective, sinteza de Colagen tip X şi de fosfatază alcalină.

În paralel, la mijlocul lungimii unui viitor os lung, celulele Osteoprogene devin Osteoblaste, cu producerea de matrice osoasă, urmată de mineralizare, realizându-se un inel **nau colier osos** median de origine periostică-fig. 38. Acesta împiedică nutriţia Condrocitelor hipertrofiate care vor suferi un proces de vacuolizare datorită acumulării de glicogen, vor degenera, rămânând doar resturi organice în lacunele mărite. Dinspre exteriorul osului, un vas erodează inelul periostal. Prin angiogeneză, capilarele se ramifică în fostele condroplaste. Apariţia vaselor se corelează cu aportul de:

- Monocite care se transformă în Macrofage (fagocitează resturile de Condrocite degenerate)
- precursori de Osteoblaste
- precursori care generează Osteoclaste.

Septurile fine de ţesut cartilaginos rămase constituie **travee de direcţie** pentru plasarea Osteoblastelor. Septurile au suferit în prealabil un proces de mineralizare moderată. Osteoblastele dispuse la periferia septurilor vor sintetiza matrice osoasă peste cea cartilaginoasă mineralizată. Miezul de matrice cartilaginoasă mineralizată apare metacromatic şi bazofil, pe când învelişul de matrice osoasă mineralizată apare acidofil, aspect caracteristic ţesutului **osteoid**.

În centrul viitoarei diafize apare ţesut osos spongios primar înconjurat de un manşon produs prin osificare de

membrană. În centrul viitoarei diafize apar multiple pete de osificare primară.

Ţesutul cartilaginos continuă creşterea interstiţială, inelul osos rigid permiţând doar creşterea în lungime.

Pe preparatele histologice se poate observa succesiunea următoarelor zone:

- La distanţă de zona de osificare se găseşte **zona de rezervă**, fără modificări morfologice.
- Sub zona de rezervă, se dispun seriile izogene axiale, pe axul lung al osului, formând **zona cartilagiului seriat** sau **zona de proliferare.**
- Urmează **zona cartilagiului hipertrofiat,** în care Condrocitele mărite mineralizează progresiv matricea cartilaginoasă.
- Aria în care apar traveele de direcţie reprezintă **zona cartilagiului degenerat.**
- Urmează zona în care penetrează capilarele, **zona de eroziune.**
- **Zona de osteoid** este situată imediat subdiacent celei de eroziune.

Procesul se extinde la ambele extremităţi, epifizele îndepărtându-se. La un moment dat, activitatea osteolitică în ţesutul osos spongios creşte, cu efectul de rarefiere a trabeculelor şi lărgirea spaţiilor spre epifize, formându-se **canalul medular.**

La periferie are loc un proces asemănător osificării membranare, cu micşorarea areolelor şi formarea de os periostal. Punctele de osificare primară apar **în luna a III-a de viaţă intrauterină**, permiţând **diagnosticul prenatal al vârstei sarcinii.**

**Punctele secundare epifizare** parcurg aceleaşi etape dar la vârste diferite şi în mod succesiv, la o epifiză şi apoi la cealaltă. Diferenţierea inelului osos diafizar nu se extinde la nivelul epifizelor, astfel încât periferia epifizelor rămâne

învelită de pericondru. Pe măsura dezvoltării osului spongios în epifiză, când atinge periferia, se va organiza ca os compact, cu excepția suprafețelor articulare care rămân formate din cartilagiu, **cartilagiul articular al diartrozelor**. La nivelul epifizelor nu se produce Osteoliză marcată pentru a forma canalul medular.

La claviculă se constată o excepție: aici cartilagiul apare sub inducția țesutului osos format, ca o metaplazie în țesut cartilaginos hialin.

Până la încheierea perioadei de creștere, între țesutul osos în formare, la limita diafiză-epifiză, se constată prezența unei benzi de țesut cartilaginos, denumită **cartilagiul de creştere** care asigură creșterea în lungime a oaselor lungi, metafiza transformându-se în diafiză, în momentul încheierii creșterii.

Creșterea în grosime se realizează exclusiv prin apoziție la suprafață, proces denumit **osificare de tip periostal**. Echilibrul între Osteogeneză la suprafață și Osteoliză în interior stabilește raportul între diametrul canalului medular și cel al diafizei, formând lamelele circumferențiale interne și externe.

**Controlul proceselor de osificare**

Controlul proceselor de osificare se realizează prin următoarele substanțe:

- **Factori inductori**
  - În cadrul citokinelor, există o categorie denumită **Bone Morphogenic Protein** (**BMP 1-7**). Acestea induc proliferarea, diferențierea celulelor precursor osteogenice, stimularea sintezei de Colagen, a moleculelor de adeziune, a fosfatazei alcaline. BMP 2A și 2B intervin în osificarea encondrală. Dacă BMP scad, odată cu vârsta sau dacă se produc autoanticorpi anti BMP se produce boala denumită **Osteoporoză**.

- **Osteogenina** este o glicoproteină de 28-43 Kda capabilă de a induce osificarea ectopică.
- **TGFβ** este un peptid de 25 Kda care induce proliferarea şi diferenţierea celulelor osteoprogene, fiind izolat în condrocite şi osteoblaste, considerat un factor autocrin în formarea osului.

◆ **Factori stimulatori**

- **Hormonul hipofizar de creştere, STH** stimulează producerea de cartilagiu de creştere, prin intermediul somatomedinelor şi a factorului de creştere de tip insulinic (IGF I, II).

  În deficitul de STH apare **Nanismul hipofizar**, cu păstrarea proporţiilor corpului. Acesta se diferenţiază de Nanismul tiroidian, datorat deficitului în hormoni tiroidieni, în care nu se mai păstrează proporţiile şi care se însoţeşte de retard mental până la cretinism..

  Excesul de STH determină **Gigantismul**, dacă apare în perioada de creştere sau **Acromegalia**, dacă apare după încheierea creşterii (cu afectarea marcată a oaselor scurte ale feţei şi ale extremităţilor, prin osificare de tip periostal).
- **Vitamina D şi Calciul** sunt importante pentru osificare. Carenţa acestora determină calcifierea deficitară, cu deformarea spiculilor în plăcile epifizare, cu încetinirea creşterii osoase şi deformarea lor, generând **Rahitismul**. În cursul sarcinii poate apare, datorită aceloraşi carenţe, o calcifiere deficitară a oaselor nou formate, însoţită de decalcifierea oaselor deja formate, maladie denumită **Osteomalacie**.
- **Vitamina C** este importantă în sinteza colagenului tip I; deficitul acestei vitamine determină tulburări de sinteză a matricii, manifestate prin **fragilitate crescută** a oaselor.

**Osteogeneza**

Procesul de Osteogeneză presupune succesiunea următoarelor două fenomene:

- **Producerea de matrice**, proces care are loc după tiparul sintezei proteice, implicând producerea de ţesut osteoid de către Osteoblaste şi fiind influenţat de factorii de creştere.
- **Mineralizarea matricei** reprezintă un proces care are loc la o oarecare distanţă de celule, sub forma apariţiei "**frontului de mineralizare**", cu dimensiuni de aproximativ 1 μm. Are loc precipitarea ionilor de Calciu şi a celor fosfat ca săruri amorfe, apoi cristalizarea într-o anumită proporţie. **Fosfataza alcalină**, o fosfo-monoesterază, realizează hidroliza Gucozo-6-Fosfatului, Glicero-Fosfatului şi a Fosfaţilor anorganici (pirofosfaţi), cu creşterea concentraţiei ionilor fosfat. Un rol important îl deţine **Osteocalcina**, cu o mare aviditate de Calciu, pe care îl cuplează în locul grupărilor Hidroxil, stabilindu-se legături electrostatice. Astfel se realizează o creştere a concentraţiei ionilor de Calciu.

ME evidenţiază apariţia primelor cristale de Calciu la nivelul suprafeţei dintre fibrele de Colagen. Dacă se realizează un exces de glcozaminoglicani în cartilagiu, nu mai apare produsul critic al concentraţiei Fosfor-Calciu necesar mineralizării. În mediul extracelular se constată prezenţa de **vezicole de matrice**, limitate de câte o membrană plasmatică, fiind produse prin "înmugurirea" Condrocitelor hipertrofiate. Acestea conţin **fosfatază alcalină** care răspunde la vitamina D. Condrocitele stochează **Calciul** în mitocondrii şi îl elimină extracelular, sub formă de **cristale**, în vezicole.

O etapă intermediară în cursul mineralizării o constituie apariţia iniţială a Sulfatului de Calciu care va fi ulterior înlocuit de Fosfat.

Prin termenul de **nuclee de cristalizare** se înțelege existența unor spații între fibrele de Colagen și membranele vezicolelor matriceale, cu posibilitatea alinierii cristalelor de hidroxiapatită pe moleculele de Colagen.

**Osteoliza**

Procesul de Osteoliză este inițiat de fixarea Osteoclastelor pe suprafața osoasă care conține un mic strat de Osteoid, peste care sunt dispuse Osteoblaste sau celule bordante. Hormonul inductor este PTH.

În cazul excesului acestui hormon (**Hiperparatiroidism**) apare o susceptibilitate crescută la fracturi, însoțită de depunerea de Calciu în pereții vasculari și viscerali.

Un factor inductor al osteolizei îl constituie **Factorul stimulator al Osteoclastelor** produs de Osteoblaste (sub stimulul PTH). Acesta determină deplasarea prin glisare a Osteoblastelor și a celulelor bordante pe suprafața osoasă și sinteza de **procolagenază** și **activatori ai plasminogenului**.

Consecutiv, plasminogenul seric este transformat în **plasmină** care eliberează **colagenaza** din procolagenază. Colagenaza determină depolimerizarea osteoidului facilitând accesul osteoclastelor activate și hidroliza matricei mineralizate.

Deasemena se mai sintetizează **PG $E_2$**, **factorul de transformare**, cu producerea de $H^+$ și de ioni Bicarbonat, prin acțiunea anhidrazei carbonice situate pe fața internă a membranei viloase. Protonii vor fi pompați la exterior, prin acțiunea unei **pompe protonice ATP-dependentă**. Mitocondriile sunt numeroase în scopul asigurării ATP-ului necesar activității pompei protonice. În urma acestor procese se va realiza un **mediu extracelular acid**, cu pH-ul în jur de 5. Acest pH este responsabil pentru demineralizarea suprafețelor osoase expuse.

Eliminarea enzimelor litice: **hidrolaze acide, catepsină** de la nivelul lizozomilor în spațiul subosteoclastic determină digestia matricei în prealabil demineralizată. O parte din produşii rezultați în urma degradării matricei funcționează ca factori chemotactici pentru alte Osteoclaste, astfel realizându-se o erodare progresivă.

**Calcitonina** are ca efect eliminarea marginii viloase, împiedicarea resorbției osului şi inhibarea eliberării de Calciu.

**Osteoliza osteocitară** reprezintă o demineralizare realizată de Osteocite. Scăderile reduse ale Calciului seric induc, prin simplă difuziune, mobilizarea de ioni de pe cristalele de hidroxiapatită de la nivelul pereților Osteoplastelor. Controlul acestui proces este realizat de factorii generali neuroumorali, de citokine cu efect paracrin şi de TGFβ.

**Remanierea osoasă**

Remanierea osoasă reprezintă procesul de remodelare a structurii microscopice a oaselor, debutează odată cu procesele de osificare şi se extinde pe parcursul întregii vieți a individului respectiv. La adult, are loc în **focare**, în mod **asincron** (aproximativ 1 milion de focare la un moment dat, reuşind să realizeze înlocuirea a 1/10 din schelet în decursul unui an). Etapele acestui proces pot fi sistematizate astfel:

- **Activarea osteoclastelor**
- **Resorbția osoasă**
- Inversarea proceselor, cu trecerea la **sinteză osoasă**
- **Formarea de os nou.**

În mod uzual se asigură un ritm mai rapid al resorbției osoase comparativ cu Osteogeneza. Osteocitele în apoptoză reuşesc să recruteze prin factori chemotactici precursorii Osteoclastelor care se vor sinciția liza. Aglomerarea Osteoclastelor este favorizată de Interleukina 2 (Il-2), ca şi de alte citokine, favorizând Osteoliza.

Resorbția osoasă parcurge două etape:

- Demineralizarea
- Hidroliza matricei.

În urma acestora rezultă o cavitate resorbtivă ca un tunel săpat în structura unei trabecule sau într-un sistem Haversian.

Urmează inversarea procesului cu îndepărtarea detritusurilor prin acumularea Macrofagelor, făcând posibilă apariția celulelor osteoprogene și poziționarea acestora în vederea apoziției osoase.

**Controlul** acestui proces se realizează prin **STH** și printr-un **Factor de creștere de origine osoasă, BDGF.**

**Repararea fracturilor**

În cazul unor fracturi (fig. 39), apar leziuni vasculare care determină formarea unui **hematom** și necroza capetelor fracturii. După coagularea hematomului se realizează o rețea de fibrină. Fracturile mici, cu capetele nedistanțate, se repară prin **angiogeneză** care furnizează factori citokinici de creștere, pericite, astfel încât rețeaua de fibrină este înlocuită cu țesut conjunctiv fibros, denumit **Calus fibros**. Acesta servește drept tipar pentru **osificarea endoconjunctivă** prin reactivarea celulelor periostale și endostale. Osul spongios format va fi înlocuit de os compact prin obliterarea interstițiilor dintre trabecule, datorită depunerii de matrice osoasă de către osteoblaste și a resorbției excesului de os.

Fracturile mari, cu deplasarea capetelor se repară printr-un **Calus mixt fibro-cartilaginos**, realizat datorită angiogenezei insuficiente pentru umplerea spațiului creat, astfel încât în mijlocul segmentului respectiv apare inițial un țesut cartilaginos hialin. Repararea și consolidarea presupun debutul **osificării de membrană** în porțiunea conjunctivă și a **osificării encondrale** în porțiunea centrală.

**Articulațiile**

**Sinartrozele** reprezintă articulațiile imobile, alcătuite din țesut conjunctiv, cartilagiu sau os, situate între prima coastă și stern și între oasele craniene.

**Diartrozele** reprezintă joncțiuni sinoviale, cu maximă mobilitate, unind oasele lungi. Sunt înconjurate de o **capsulă** cu două straturi:

- Strat extern fibros, gros, alcătuit din **țesut conjunctiv dens**
- Strat intern sinovial sau **membrană sinovială**, cu o grosime de aproximativ 25 μm, alcătuit dintr-un strat de celule pavimentoase sau cubice. Acestea prezintă două aspecte în ME:
  - **tipul A** sunt **fagocitice**, cu un aparat Golgi redus, cu lizozomi, RER dispersat
  - **tipul B** asemănătoare Fibroblastelor, cu RER abundent, care secretă **lichid sinovial**.

**Cavitatea articulară** conține fluid sinovial incolor, vâscos, cu o compoziție asemănătoare fluidului interstițial, bogat în acid hialuronic și glicoproteine, dintre care **lubricina** este cea mai cunoscută, rare limfocite și monocite. Reînnoirea fluidului se realizează prin transudare din sânge, contrabalansată de migrarea trans-sinovială spre capilarele limfatice.

# SÂNGELE

Sângele reprezintă aproximativ 7,5% din greutatea corporală şi poate fi considerat drept un ţesut conjunctiv datorită similarităţii structurale a celor două ţesuturi, fiind alcătuit din:

- substanţă fundamentală (**plasma**)
- celule (**elemente figurate**)
- fibre (**fibrina**).

**Serul** este obţinut din sânge coagulat sau defibrinat, conţinând şi elemnte elaborate în timpul coagulării.

**Plasma**

Plasma este obţinută din sânge după tratarea cu un anticoagulant, urmată de centrifugare. Plasma este un lichid gălbui, cu densitatea 1027, constituit din:

- 91-92% **apă**
- 7-8% **substanţe organice**
- 1-2% **substanţe anorganice**.

**Substanţele organice** sunt:

- **Substanţele azotate**:
- **Proteinele** plasmatice reprezintă aproximativ 80% din componentele solide ale sângelui. Studiul proteinelor plasmatice se realizează prin **electroforeză** (proprietatea diferitelor fracţii proteice de a migra într-un câmp electric invers proporţional cu greutatea lor moleculară).
  - **Albumina** are o greutate moleculară de 50000 Da, fiind cea mai mică şi cea mai abundentă proteină plasmatică. Este sintetizată de hepatocite. Are rolul de a menţine presiunea coloid-osmotică a sângelui. Poate cupla molecule insolubile în scopul transportului acestora.

- **Globulinele** au o greutate moleculară de la 80000 la mai mult de 1 milion de Da. Sunt reprezentate de trei categorii:α, β şi γ (includ şi Imunoglobulinele sau Anticorpii). Globulinele α, β se combină reversibil cu diferite substanţe în scopul transportului acestora. Exemplificările sunt: **transferina** care este o β globulină care transportă fierul şi **ceruloplasmina** care transportă cuprul.
- **Sistemul complement** este reprezentat de un grup de peste 12 proteine serice care interacţionează într-o cascadă de evenimente, fiind implicate în răspunsul imun umoral. Ele au rol în iniţierea inflamaţiei şi în liza microorganismelor invadante. $C_{3a}$, $C_{5a}$ se pot cupla la mastocite care vor elibera histamina, factori chemotactici pentru neutrofile, macrofage care vor ingera şi distruge bacteria respectivă. Factorii complementului pot funcţiona ca opsonine, împrenă cu anticorpii.
- **Fibrinogenul**
- **Lipoproteinele plasmatice** au rolul de a transporta lipidele de la intestin la ficat şi de la ficat la ţesuturi. Chilomicronii au 100-500 μm diametru, VLDL au 25-70 nm, fiind bogate în trigliceride, LDL sunt mai reduse ca mărime, au rol în transportul colesterolului către receptorii specifici, urmând o endocitoză mediată de receptori. Lipoproteinele constituie o sursă energetică şi reprezintă componente ale membranelor. Creşterea nivelului colesterolului datorită defectelor receptorilor pentru LDL conduc la **ateroscleroză**.

- uree
- acid uric
- creatina
- bilirubina;

- **Substanţele organice neazotate:**
  - **Lipide (colesterol)**
  - **Glucide**
  - **Acid lactic**
  - **Acid piruvic**
  - **Vitamine.**

- **Substanţele anorganice** sunt reprezentate de următoarele minerale, într-o proporţie inversată comparativ cu mediul intracelular:
  - **Sodiu** abundent
  - **Calciu** abundent
  - **Potasiu** redus
  - **Magneziu** redus.

**Elementele figurate**

Elementele figurate ale sângelui sunt produse în mod continuu în măduva osoasă hematogenă. Primele elemente celulare ale sângelui apar în insule hematoformatoare extraembrionare din mezenchimul sacului vitelin. Ulterior, ficatul şi splina preiau această funcţie. În final, doar măduva osoasă hematogenă va prelua **hematopoieza**.

Prin centrifugare, elementele figurate se separă de plasmă. **Hematocritul** reprezintă raportul dintre volumul elementelor figurate şi volumul plasmei, procentual. Valoarea sa medie este de 45%. Creşterea acestei valori se întâlneşte în **poliglobulii** iar scăderea în **anemiile posthemoragice**.

Elementele figurate ale sângelui îşi pot îndeplini funcţiile în interiorul vaselor sanguine (hematiile, plachetele) sau părăsesc prin **diapedeză** vasele pentru a-şi îndeplini funcţiile în ţesuturile conjunctive şi limfoide (leucocitele sunt celule aflate în **tranzit** prin sânge).

**Frotiul sanguin** este utilizat pentru studiul histologic al elementelor figurate. Acesta constă din întinderea pe o lamă

histologică a unei picături de sânge. Un frotiu corect este subţire, cu marginile laterale drepte şi cu extremitatea distală franjurată. Frotiul se colorează utilizând o variantă a tehnicii Romanovski, **May-Grünwald-Giemsa**. Prin amestecul de albastru de metilen (bazic, **albastru**) şi eozină (acid, **roşu**) se realizează o a treia culoare, **azur** (bazic, purpuriu) şi prin oxidarea parţială a colorantului bazic se obţine şi un colorant neutru (**liliachiu**).

**Hematiile**

Hematiile, sunt predominente în frotiuri, sferice datorită etalării şi colorate roşu-portocaliu datorită hemoglobinei conţinute. Forma lor este de **disc biconcav**, cu marginile rotunjite, mai groase la periferie (7-7,5 μm) şi mai subţiri în zona centrală (1,4-2 μm), suprafaţa lor fiind de 140 $\mu m^2$. Datorită formei caracteristice, pe frotiuri, apar mai intens colorate la periferie şi mai slab colorate central.

Hematiile se găsesc în sângele periferic într-un număr de 4,5-5 milioane/$mm^3$ la bărbaţi şi de 4-4,5 milioane/$mm^3$ la femei.

Creşterea numărului hematiilor este întâlnită în **policitemii**.

**Anemiile** se datorează fie scăderii numărului eritrocitelor, fie scăderii conţinutului lor în Hemoglobină, cu următoarele tipuri:

- hematii cu diametrul mai mic de 6 μm - anemie **microcitară**
- hematii cu diametrul mai mare de 9 μm - anemie **macrocitară**
- hematii cu diametrul normal - anemie **normocitară**
- hematii cu mărimi diferite - **anizocitoză**
- hematii cu forme diferite - **poikilocitoză**
- hematii cu o concentraţie redusă a hemoglobinei - anemie **hipocromă**

- hematii cu o concentrație crescută a hemoglobinei - anemie **hipercromă**
- hematii cu o concentrație normală a hemoglobinei - anemie **normocromă.**

Hematiile au tendința de a adera reversibil una la alta *in vitro*, realizând **rulouri**.

**Plasticitatea** reprezintă proprietatea hematiilor de a-și modifica forma datorită structurii citoscheletului și a elasticității membranare. Când hematiile străbat vasele capilare iau o formă de **cupă**, după care revin la forma inițială.

Hematiile sunt sensibile la **variațiile osmotice** ale mediului în care se găsesc, astfel:

- În mediu slab hipoton, hematiile se umflă, devin uniconcave sau "în cupă".
- În mediu puternic hipoton, datorită permeabilității membranare, are loc hidratarea celulei, transferul hemoglobinei către mediul extracelular, cu **hemoliză osmotică** și transformarea hematiei în "fantomă eritrocitară". Fenomenul de hemoliză poate fi determinat și de alți factori, cum ar fi: toxice hemolizante, hemolizine.
- În mediu hiperton se produce deshidratarea hematiilor, deformarea lor, fenomen descris drept **crenelare osmotică**. Astfel, hematiile vor prezenta 10-30 de proiecții coniforme, ele fiind denumite **echinocite**.

**Membrana** hematiilor este elastică, având structura tipică a membranelor celulare, conținând 40% lipide (fosfolipide, colesterol, glicolipide), 50% proteine integrale membranare și periferice și 10% hidrocarburi. Membrana conține **receptori** și **glicoforine** care le conferă alloantigenicitatea. Glicolipidele și glicoproteinele membranei hematiilor conțin lanțuri hidrocarbonate cu determinanți antigenici, constituind baza **sistemelor de grupe sanguine ABO** și **Rh**.

Astfel, hematiile pot prezenta la nivel membranar fie antigen A, fie B, fie A şi B, fie nici unul din aceste antigene. În plasma corespunzătoare, se găsesc anticorpi îndreptaţi împotriva antigenelor eritrocitare neconţinute de hematiile proprii. În cazul **transfuziilor incompatibile**, are loc o reacţie de aglutinare intravasculară masivă, cu liza eritrocitelor.

Un alt antigen este **Rh**, indivizii putându-l avea - Rh pozitivi sau nu - Rh negativi. În cazul mamelor Rh negative a căror feţi sunt Rh pozitivi, se pot produce anticorpi anti Rh, care pot traversa placenta şi pot determina **boala hemolitică a noului născut**.

Hematiile sunt lipsite de organite, anucleate. **Citoscheletul** este compus din proteine care, alături de hemoglobină, menţin forma hematiilor, printr-un proces activ, cu consum de ATP. Citoscheletul este format din filamente intermediare de **spectrină**, un heterodimer de lanţuri polipeptidice $\alpha$ şi $\beta$, cuplate cap-coadă, pentru a forma tetrameri dublu-catenari de aproximativ 200 nm lungime. La capete se găsesc structuri nodale care conţin **actina eritrocitară**. Actina eritrocitară este realizată din polimeri scurţi de 7 nm stabilizaţi prin **tropomiozină**. În zona centrală a tetramerilor de spectrină se realizează ancorarea la membrana plasmatică prin **ankirină**, o fosfoproteină care cuplează reţeaua la domeniul citoplasmatic al **proteinei transmembranare de bandă 3**. Această legătură, cât şi întreaga reţea de citoschelet este stabilizată prin **proteinele de bandă 4,1 şi 4,9**.

În defectele genetice de sinteză ale **spectrinei**, hematiile au o formă sferică, afecţiune denumită **sferocitoză** sau elipsoidale - **elipsocitoză**.

Interiorul hematiilor este ocupat în proporţie de 66-67% apă, 33% globină, cuplată la o porfirină, formând împreună hemoglobina, lipide, enzime ale glicolizei anaerobe, hemoglobin-reductaza şi anhidraza carbonică.

**Hemoglobina** este o cromoporfirină cu greutatea de 68000 Da, cu proprietatea de a cupla reversibil fierul şi de a-l menţine bivalent. Acest proces este asigurat de **hemoglobin-reductază** care menţine fierul în stare redusă, conferind reversibilitatea legării oxigenului la hemoglobină.

Globina este alcătuită din patru lanţuri polipeptidice şi de fiecare lanţ se cuplează un grup hem care conţine fier.

Hemul este un pigment alcătuit din patru nuclei pirolici legaţi de patru atomi de fier redus.

La adult, 97-98% este hemoglobină $A_1$, cu două lanţuri $\alpha$ şi două lanţuri $\beta$, peste 1% este hemoglobină $A_2$, cu două lanţuri $\alpha$ şi două lanţuri $\delta$ şi mai puţin de 1% este hemoglobină **F** (fetală), cu două lanţuri $\alpha$ şi două lanţuri $\gamma$.

Persistenţa hemoglobinei F în viaţa adultă determină o anemie denumită **talasemie**.

În **siclemie**, hematiile conţin **hemoglobină S**, datorită unui defect genetic care determină înlocuirea unui aminoacid, acidul glutamic, cu altul, valina. Hemoglobina S este mai puţin solubilă, are tendinţa de a bloca capilarele, suferă uşor hemoliză, determinând anoxie tisulară.

Funcţia principală a hematiei este cea de **transport al oxigenului**, datorită afinităţii hemoglobinei pentru acest gaz. La nivelul alveolelor pulmonare, datorită diferenţei presiunilor parţiale, hemoglobina leagă oxigenul, lax şi reversibil la nivelul hemului, sub formă de **oxihemoglobină**. În capilare, la nivelul organelor, datorită diferenţelor de presiuni parţiale, hemoglobina va ceda oxigenul ţesuturilor.

În mod concurent, anhidraza carbonică catalizează interacţiunea $CO_2$ cu apa în hematii pentru a forma **acidul carbonic** (disociază imediat în $H^+$ şi ion bicarbonat) dar acesta circulă, în cea mai mare parte, sub formă de acid carbonic în plasmă. $CO_2$ reacţionează şi direct cu hemoglobina dar într-o proporţie redusă. $CO_2$ disociază din bicarbonat şi din hemoglobină, la nivel pulmonar şi este expirat.

Hemoglobina are o mare afinitate pentru CO, formând cu acesta un compus stabil, **carboxihemoglobina**, care determină **hipoxie** şi în final **anoxie**.

Oxidarea hemoglobinei prin diverşi **oxidanţi** anihilează acţiunea hemoglobin-reductazei, fierul nu mai poate fi menţinut în stare redusă, devenind improprie transportului oxigenului.

**Durata medie de viaţă** a hematiilor este de **120 de zile**, interval după care îşi pierd plasticitatea şi sunt reţinute în special în splină unde sunt fagocitate, fierul fiind reutilizat în eritropoieză.

**Reticulocitele** sunt hematii care nu şi-au completat maturarea, conţinând o placă albastră-cenuşie sau policromatofilă, în coloraţia cu Albastru de cresil, datorită precipitării **ARN ribozomal** sub formă de reţea-fig. 40. Reticulocitele au un diametru de 8-9 μm şi devin hematii în 2-3 zile. În mod fiziologic, reticulocitele reprezintă 0,8-1% din hematiile periferice şi o proporţie mai ridicată în tratamentul eficient al anemiilor, post-hemoragic şi la ascensiuni rapide la altitudini ridicate.

**Plachetele**

Plachetele sanguine sunt mici fragmente citoplasmatice derivate dintr-o celulă precursoare denumită **megacariocit.** Numărarea lor este dificilă deoarece au tendinţa de a adera unele la altele. Se găsesc în sânge într-un număr de 150000-4000000/mm$^3$. Apar izolate dar mai ales grupate în "ciorchini" de 4-5, pe frotiuri. Au o formă de **disc biconvex**, uşor alungit, diametrul în lungime fiind de 4 μm şi cel transvers de 2-2,5 μm. Pe frotiurile proaspete, se pot distinge următoarele zone:

- zonă periferică, moderat bazofilă, omogenă, denumită **hialomer**
- zonă centrală azurofilă, de aspect fin granular, denumită **granulomer** sau cromomer.

În microscopia electronică s-a observat că pe faţa externă a membranei plasmatice se găseşte un strat de glicocalix, care le conferă tendinţa de alipire şi adezivitatea pe suprafeţe. În structura membranei se află diverşi receptori, sub formă de dimeri pentru:

- Factorul de agregare plachetară
- Substanţe biologic active
- Hormoni
- Fibrinogen.

Multiple zone de invaginare a membranei plasmatice, formează un **sistem tubular deschis** care facilitează eliminarea produşilor de catabolism la exterior-fig. 41.

**Citoscheletul** are rol de menţinere a formei celulei, fiind alcătuit din:

- un grup marginal de **microtubuli**
- **filamente contractile** dispuse în zig-zag
- proteină contractilă, **trombostenina**.

**Granulomerul** conţine:

- **Glicogen**
- **Mitocondrii**
- **Lizozomi**
- **Sistem tubular închis** sau **dens**, cu cisterne de reticol endoplasmatic neted, cu o proteină de tipul calsechestrinei, pentru ataşarea ionilor de calciu
- **Prostaglandine**
- **Granule** propriu-zise:
  - ♦ α, electronotransparente, 0,2-0,3 μm diametru, conţinând:
    - **Factorul plachetar 4** care contracarează heparina
    - **Factorul plachetar 5**
    - **Factorul plachetar 6** (fibrinogenul plachetar)

- **Factorul plachetar de creştere (PDGF)** care stimulează proliferarea fibroblastelor în scopul reparării vasculare
- **Trombospondina**, glicoproteină implicată în agregarea plachetară
- **Factorul von Willebrand**, glicoproteină care facilitează adeziunea la peretele vascular.
  - β, electronoopace, conţinând promotori ai agregării plachetare:
- **factorul plachetar 5 (serotonina)**
- **catecolamine**
- **calciu**
- **ADP**
- **ATP.**
  - δ sau **corpii denşi**, cu 250-300 nm diametru, conţinând:
- **calciu**
- **pirofosfat**
- **ADP**
- **ATP**
- **Serotonină.**
  - λ, ca **vezicole** de 175-250 nm, conţinând **enzime lizozomale.**

Plachetele iniţiază şi participă la realizarea hemostazei şi la retracţia cheagului. În clinică se utilizează următorii indicatori:

- **TS – timpul de sângerare**, reprezentând intervalul dintre producerea soluţiei de continuitate şi oprirea hemoragiei
- **TC – timpul de coagulare**: perioada în care sângele coagulează în afara aparatului circulator.

**Hemostaza** fiziologică parcurge mai multe etape:

- **Activarea plachetară** (cel mai potent activator plachetar este colagenul polimerizat, încărcat electronegativ)
- **Adeziunea plachetară** pe aria denudată, urmată de hiperhidratare celulară, eliberarea calciului din sistemul tubular închis, contracția filamentelor de actină și miozină cu emiterea de pseudopode, plachetele devenind din discocite **echinocite**; pe calea sistemului tubular deschis se elimină: serotonină, ADP, Factorul 4 antiheparinic.
- **Agregarea plachetară**: sub acțiunea AMP, ADP și a trombinei, plachetele libere încep să adere și să se asocieze cu plachetele care au aderat într-o primă fază; datorită receptorilor pentru fibrinogen, acesta acționează ca un ligand între două celule; trombospondina se fixează ireversibil pe fibrinogen formând o rețea stabilă; astfel se realizează un dop plachetar.
- **Coagularea** se realizează în paralel cu formarea rețelelor de fibrină și pe scheletul dopului plachetar. Fosfolipidele eliberate în urma degranulării reacționează cu membrana plasmatică formându-se tromboplastina plachetară care accelerează coagularea. Un efect similar este atribuit tromboxanului sintetizat din endoperoxizii prostaglandinici, sub acțiunea ciclooxigenazelor plachetare (inactivate de **Aspirină**).
- **Retracția coagulului**: trombostenina funcționează ca un inițiator al contracției, eliberând calciul din sistemul tubular închis, calciul punând în mișcare filamentele de actină și de miozină; se produce o contracție accentuată a plachetelor (la jumătate din dimensiunile inițiale, la o oră), care apropie rețelele de fibrină, excluzând o mare parte din componenta lichidă și o serie de molecule, mai puțin celulele din coagul. Astfel se separă serul sanguin. Eliminarea factorului 3 plachetar va activa protrombina, care va micșora de 5-10 ori volumul coagulului și va declanșa cascada coagulării.

- **Vasoconstricția** suplimentează ocluzia prin coagul, definitivând hemostaza.

**Boala Von Willebrand** este determinată de o anomalie genetică, caracterizată prin deficitul factorului von Willebrand al coagulării, manifestat prin sângerări excesive și/spontane.

Plachetele au capacitatea de fagocitoză selectivă față de virusuri, fără a îi putea distruge, multe plachete pot astfel degenera rezultând o **trombocitopenie** de origine virală, tranzitorie. Alte forme de trombocitopenii sunt cele medicamentoase și cele autoimune. **Purpura trombocitopenică** se datorează fragilității anormale a vaselor mici, asociată cu defecte în producerea plachetelor, manifestându-se prin sângerări capilare spontane care determină apariția unor echimoze.

**Trombocitopatiile** grupează anomaliile structurale și funcționale ale plachetelor.

În mod fiziologic, **timpul de viață** al plachetelor este de **9-10 zile**.

**Leucocitele**

Leucocitele, în număr de 5000-9000/mm$^3$, apar rotunde, nucleate, dispersate printre hematii, pe frotiul sanguin. Creșterea numărului leucocitelor peste 8000/mm$^3$ este denumită **leucocitoză**, putând apare în sarcină, la altitudine, în boli infecțioase, în infarctul miocardic și în hiperfuncțiile medulare. Un număr mai mare de 30000-40000/mm$^3$ corespunde **hiperleucocitozelor**, denumite și stări leucemoide. Un număr care depășește aceste valori corespunde **leucemiilor**. Scăderea numărului leucocitelor sub 5000/mm$^3$, denumită **leucopenie**, se poate datora citostaticelor, radiațiilor X, hipersplenismului, virozelor etc.

Leucocitele migrează, prin **diapedeză** din sânge în țesuturi, unde își îndeplinesc funcțiile.

Din punct de vedere morfologice, leucocitele pot fi clasificate după următoarele criterii:

- **Granulații citoplasmatice** - clasificare în **granulocite** și **agranulocite**
- **Forma nucleului** - clasificare în **polimorfonucleare** și **monomorfonucleare**.

Granulocitele prezintă nuclei multilobați, corespunzând polimorfonuclearelor, pe când agranulocitele prezintă nuclei fără lobare evidentă, corespunzând monomorfonuclearelor.

Granulocitele se clasifică, la rândul lor, după colorația granulelor, în:

- **Neutrofile**
- **Eozinofile**
- **Bazofile**.

Numărând pe un frotiu de la 100 la 400 leucocite (insistând asupra marginilor frotiului, unde leucocitele se aglomerează), se poate calcula **formula leucocitară**, reprezentând proporția leucocitelor de un anumit tip la 100. Valorile normale ale formulei leucocitare sunt următoarele:

- Polimorfonucleare **neutrofile 55-70%**
- Polimorfonucleare **eozinofile 3-5%**
- Polimorfonucleare **bazofile 0,5-1%**
- Monomorfonucleare - **limfocite 20-25%**
- Monomorfonucleare - **monocite 5-8%**.

**Neutrofilele**

Neutrofilele au diametrul de 7 μm în sânge și de 10-12 μm, datorită etalării, pe frotiu.

Neutrofilele prezintă 2-5 lobi nucleari uniți prin punți fine de cromatină. Nucleii pot prezenta apendici, cum ar fi **corpusculul Barr**, sub forma unei prelungiri cu aspect de "băț de tobă", pe un lob terminal, reprezentând cromozomul X condensat. Cromatina nucleară este dispusă sub formă de

heterocromatină spre membrana nucleară şi eucromatină dispusă central. Nucleolii nu sunt evidenţi.

Granulaţiile citoplasmatice sunt de trei tipuri:

- **Granulaţiile specifice** reprezintă 80% din totalul granulaţiilor, sunt mici, de 0,2-0,4 μm diametru, rotunde, cu nuanţă liliachie, conferind o tentă lila, fin pulverulentă citoplasmei. Granulaţiile specifice conţin: **lizozim, lactoferină, fosfatază alcalină, colagenază** şi **proteine bazice**, denumite **fagocitine**, cu activitate non-enzimatică antibacteriană.
- **Granulaţiile nespecifice** reprezintă 15% din granulaţii, cu diametrul de 0,6 μm, colorate cu azur în roşu-violet. Aceste granulaţii prezintă o structură caracteristică de lizozom primar, conţinând: **mieloperoxidază, fosfatază acidă, β-glucuronidază, α-manozidază, arilsulfatază, β-galactozidază, catepsină, 5'nucleotidază, elastază, colagenază, lizozim** şi **proteine cationice antibacteriene.**
- **Granulele nucleate** au fost identificate în microscopia electronică, într-un număr foarte redus, cu dimensiuni medii, cu un conţinut cristaloid.

Citoplasma mai conţine: un complex Golgi rudimentar, situat central, mitocondrii, reticol endoplasmatic redus şi particole de glicogen-fig. 42.

Neutrofilele prezintă motilitate, demonstrată prin aplatizarea, urmată de emiterea de pseudopode, la contactul cu un substrat. **Pseudopodele** conţin o matrice fin granulară datorită conţinutului de **actină, miozină, microtubuli** şi particole de **glicogen.**

Neutrofilele sunt implicate în reacţiile inflamatorii, fiind primele care apar în cadrul apărării nespecifice, realizând fagocitoza şi digestia lizozomală a particolelor nonself. Neutrofilele exprimă pe suprafaţă numeroşi **receptori** pentru: Fc a **Ig G, $C_3$, amine biologice, hormoni** şi **factori chemotactici.**

În scopul realizării fagocitozei, este necesară adeziunea fagocit-bacterie. Într-o primă etapă are loc migrarea neutrofilelor în zona în care au pătruns bacteriile, prin diapedeză şi ca o consecinţă a acţiunii factorilor chemotactici, cu reorganizarea citoscheletului care devine polarizat pentru migrarea conform gradientului de concentraţie al substanţei chemotactice.

Fagocitoza poate fi:

- **Nespecifică**
- **Imună**, cu intervenţia opsoninelor.

Bacteriile, datorită structurii învelişurilor lor prezintă proprietatea de a activa cascada complementului. Factorii rezultaţi, $C_{3b}$, $C_{3d}$, $C_{3i}$, se depun pe suprafaţa bacteriei realizând **opsonizarea**. $C_{3a}$ şi $C_{5a}$ au proprietatea de a **degranula mastocitele**, cu eliberarea de **histamină**, **factori chemotactici** pentru neutrofile şi eozinofile, **enzime litice** şi **produşi nou sintetizaţi**: **leucotriene**, **tromboxani** şi **prostaglandine**. Sub influenţa toxinelor bacteriene, toţi aceşti factori acţionează chemotactic pentru leucocite, facilitează diapedeza, vasodilataţia şi determină creşterea permeabilităţii vasculare. $C_3$ este recunoscut de receptorii neutrofilelor.

În câteva zile de la pătrunderea bacteriei, apar ca răspuns **imunoglobulinele** care se fixează de bacterii, realizându-se o **dublă opsonizare**.

Cuplarea de Fc a IgG şi de complement duce la activarea filamentelor de actină şi de miozină, cu începerea emiterii de pseudopode, declanşarea activităţii şuntului hexozo-monofosforic, cu producerea de **radicali oxigenaţi liberi**. Pe măsura formării pseudopodelor, prin mecanismul de tip "**fermoar**", bacteria este înconjurată şi fagocitată (neutrofilele fiind din acest motiv denumite şi "**microfage**"), formându-se un **fagozom**. **Pompele protonice** din membrana fagozomului crează un pH în jurul valorii de 4 care permite activitatea maximă a enzimelor lizozomale. Ulterior se realizează fuziunea

cu granulaţiile azurofile şi apoi cu cele specifice, realizându-se **fagolizozomi**. Elementele bactericide şi echipamentul enzimatic determină distrucţia învelişului bacteriei, rezultând **superoxizi toxici**. Peroxizii eiberează $H^+$ care se pot cupla cu halogeni, rezultând **produşi halogenaţi** bactericizi.

În patologie, **deficitul de peroxidază** crează o susceptibilitate ridicată la infecţii.

Unele bacterii prezintă un mecanism de rezistenţă, cum ar fi **bacilul tuberculozei** care împiedică fuziunea lizozomilor cu fagozomii.

În timpul fagocitozei, cantităţi reduse de enzime se elimină la exterior, având efecte litice asupra ţesuturilor, cât şi a neutrofilelor, modalitate de constituire a **puroiului**.

Ulterior, macrofagele fagocitează resturile, urmând repararea ţesuturilor.

În condiţii fiziologice, granulocitele sunt dispuse în centrul torentului sanguin (**circulante**).

La nivelul vaselor de calibru redus, granulocitele stagnează la periferie (**marginaţie leucocitară**), favorizându-se astfel diapedeza.

Aderarea la endotelii se datorează unei proteine membranare, denumită **L CAM$_1$** (molecula 1 de adeziune a leucocitelor la endotelii) şi citokinelor: **Il-1β** şi **TNFα** care stimulează celulele endoteliale să secrete şi să poziţioneze la nivelul membranei plasmatice **E LAM$_1$** (molecula 1 de adeziune a leucocitelor la endotelii).

**Acidul arahidonic** din membrana celulelor fagocitice crează posibilitatea producerii de **leucotriene**:

- **LTA$_4$, LTB$_4$** care promovează adeziunea neutrofilelor la endotelii, migrarea în ţesuturi şi chemotactismul asupra eozinofilelor, monocitelor şi a altor neutrofile
- **LTC$_4$, LTD4, LTE$_4$** care conţin cisteină şi cresc permeabilitatea la nivel postcapilar, cu edeme la locul

inflamaţiilor, determină vasoconstricţie cu insuficienţă respiratorie, simptome evidente în **astmul bronşic**.

După un tranzit de **6-8 ore în sânge**, neutrofilele trec prin diapedeză în ţesutul conjunctiv, unde îşi îndeplinesc funcţia şi mor în **1-4 zile**.

**Neutrofilia** (creşterea numărului neutrofilelor) apare în infecţii acute.

**Neutropenia** (scăderea numărului neutrofilelor) apare în viroze.

**Eozinofilele**

Eozinofilele au un diametru de 13-14 μm.

Eozinofilele conţin granulaţii mari, alungite, de mărime constantă (0,6-0,8 μm), refringente, colorate cu eozină în roşu strălucitor sau roşu portocaliu şi dispersate în toată citoplasma. Microscopia electronică (fig. 43) evidenţiază:

- Zona centrală electronoopacă, uneori de aspect cristaloid, de forme variate, denumită **internum**
- Matrice fin granulară în jur, denumită **externum**.

Granulele reprezintă lizozomi, conţinând următoarele enzime: **perozidază**, **fosfatază acidă**, **arilsulfatază**, **β-glucuronidază**, **catepsină**, **fosfolipază**, **ribonuclează**, **histaminază** şi trei proteine cationice care nu se găsesc în lizozomii altor celule, denumite:

- **proteina bazică majoră (MBP)**
- **proteina cationică eozinofilică (ECP)**
- **neurotoxina eozinofilică**.

Primele două proteine bazice realizează pori transmembranari în celulele ţintă şi eliberează ioni superoxizi şi $H_2O_2$ care distrug membranele prin oxidarea lipidelor.

Neurotoxina îşi datorează **denumirea sindromului de paralizie** pe care îl induce după injectarea la animalele de laborator.

Produşii de catabolism eliberaţi de paraziţi determină apariţia Ig G antiparazitară. Eozinofilele prezintă **receptori**

pentru **Fc a IgG** şi pentru $C_{3b}$. Suprafeţele paraziţilor pot activa complementul care, prin intermediul anafilatoxinelor, determină degranularea mastocitelor şi bazofilelor, cu eliminarea de mici cantităţi de factori chemotactici pentru eozinofile şi vasodilataţie. Se produce un aflux de eozinofile care exocitează granulele.

Nucleul este tipic bilobat, în "**desagă**", cu lobii alungiţi uniţi printr-o punte fină de cromatină. Organitele sunt slab dezvoltate.

Eozinofilele sunt capabile de a emite pseudopode şi de a fagocita complexele Ag-Ac (**fagocitoză selectivă**).

Eozinofilele sunt sensibile la **glucocorticoizi.**

**Durata lor de viaţă** este de **până la 12 ore**.

**Eozinofilia** (creşterea numărului eozinofilelor) apare în alergii şi în parazitoze.

**Bazofilele**

Bazofilele prezintă un diametru de 8-12 μm şi conţin granulaţii sferice, cu mărimea de până la 1 μm diametru şi forme variate, datorită solvirii parţiale în apă şi glicerină, intens bazofile, metacromatice cu Albastru de toluidină şi cu tionină.

Granulaţiile prezintă un aspect electrono-opac, granular, omogen sau lamelar, conţinând următoarele substanţe: **peroxidază**, **heparină**, **histamină**, **factori chemotactici** pentru neutrofile şi eozinofile şi după activare produc şi: **leucotriene**, **prostaglandine**, **tromboxan** şi **factor de activare plachetar**.

Nucleul este în mod uzual acoperit de granulaţii pe frotiuri, caracteristicile sale fiind observabile în ME: 2-3 lobi uniţi prin punţi scurte şi groase, în litera "**S**", cu heterocromatină periferică şi eucromatină centrală-fig. 44.

Membrana bazofilelor exprimă **receptori** pentru **Fc a IgE**, pentru $C_{3a}$ şi $C_{5a}$.

Bazofilele contribuie la apărarea **antibacteriană** şi **antiparazitară** prin revărsarea conţinutului granulelor. Pot fi degranulate şi de $C_{3a}$, $C_{5a}$.

În **stările alergice**, bazofilele eacţionează ca şi mastocitele. În organismele sensibilizate se produce o degranulare masivă şi determină, împreună cu mastocitele, un răspuns exagerat.

Proteoglicanii din granulaţii activează lipoproteinlipaza şi, prin heparină, contribuie la **reglarea lipemiei** şi la hidroliza lipoproteinelor.

Bazofilele şi mastocitele prezintă un precursor comun în timpul vieţii embrionare dar mastocitele populează precoce ţesutul conjunctiv unde se vor cantona, pe când bazofilele sunt produse în tot timpul vieţii de către măduva osoasă, având un tranzit scurt prin sânge.

**Bazofilia** (creşterea numărului bazofilelor) apare în stări alergice şi în intoxicaţiile cronice cu plumb.

**Limfocitele**

Limfocitele reprezintă tipul predominant de agranulocite, przintă un diametru de 8-12 μm, putând fi clasificate în trei grupe, după mărime:

- **Mici**, mature, cu un diametru de 8 μm
- **Medii**, în curs de maturare, cu un diametru de 10 μm
- **Mari**, tinere, cu un diametru de 12 μm.

Limfocitele mici şi medii conţin o citoplasmă redusă, pe când cele mari prezintă o citoplasmă abundentă, de culoare albastru deschis.

Nucleul este unic, intens colorat, rotund sau uşor indentat, indentaţia corespunzând locului unde citoplasma este mai abundentă. Nucleolul este vizibil doar în celulele vii sau în microscopia electronică.

Limfocitele mici conţin ribozomi liberi care conferă bazofilia citoplasmei, mitocondrii, restul organitelor fiind mai slab reprezentate.

Limfocitele medii prezintă în zona indentării nucleului un complex Golgi moderat dezvoltat, observabil uneori ca o zonă perinucleară mai palidă, apropiat de centriol, mitocondrii, ribozomi liberi şi RER-fig. 45.

Limfocitele pot avea o viaţă scurtă sau medie (zile, luni) sau lungă (ani, zeci de ani), acestea din urmă având rolul de a răspunde rapid la contacte repetate cu un acelaşi antigen.

Limfocitele se divid în două mari clase:

- Limfocitele **T** prezintă precursori produşi în măduva osoasă hematogenă şi maturaţi la nivelul timusului, având rol fie în **imunitatea celulară**, prin citotoxicitate, fie facilitează răspunsul imun umoral.
- Limfocitele **B** sunt produse în măduva osoasă hematogenă şi au rol în **imunitatea umorală** mediată de anticorpi.

Cele două tipuri pot fi deosebite în **microscopia electronică de baleiaj**, în care se constată că suprafaţa este relativ netedă la limfocitul T şi viloasă la limfocitul B. **Tehnicile de imunohistochimie** pot deasemenea diferenţia cele două tipuri prin capacitatea limfocitelor T de a forma rozete simple cu eritrocitele ovine, pe când limfocitele B realizează doar rozete eitrocitare induse.

În sângele periferic, 80% din limfocite sunt limfocite T, 18% sunt B şi 1-2% sunt nule.

Limfocitele T prezintă următorii **markeri** mai importanţi:

- TcR, receptorul pentru antigen
- $CD_2$, cu ajutorul căruia se realizează rozete simple
- $CD_3$, cu rol de transductor
- $CD_4$, care recunoaşte antigenele de histocompatibilitate de clasă II

- $CD_8$, care recunoaşte antigenele de histocompatibilitate de clasă I
- $CD_{25}$, receptor pentru interleukine, în special pentru IL-2.

Populaţia de limfocite T este formată din subpopulaţii specializate.

❖ Fenotipic, deosebim două subclase:
  - $T_4$ ($CD_2^+$, $CD_3^+$, $CD_4^+$, $CD_8^-$)
  - $T_8$ ($CD_2^+$, $CD_3^+$, $CD_4^-$, $CD_8^+$).

❖ Funcţional, deosebim mai multe subclase:
  - **Inductoare**, T4
  - **Reglatoare**:
    - ➢ T4 **helper** (ajutătoare), Th
    - ➢ T8 **supresoare**, Ts
  - **Efectoare**: T8, **citotoxice**.

Celulele reglatoare pot avea şi funcţie efectoare. Ts pot fi supuse unui sistem de reglare negativă de către limfocitele T contrasupresor, cu proprietatea de a elibera limfocitele B de sub controlul negativ al limfocitelor Ts.

**Funcţiile** limfocitelor T sunt următoarele:

- Recunosc substanţele non self
- Sunt activate şi proliferează după stimularea antigenică
- Dezvoltă funcţii citotoxice sau citolitice
- Dezvoltă funcţii specifice de reglare a interacţiunilor celulare Th, Ts
- Produc efecte importante pentru apărarea organismului: activitate citotoxică mediată celular, activitate antivirală, efecte antifungice, respingerea transplanturilor.

Limfocitele T recunosc antigenul când acesta este prezent pe suprafaţa unei celule APC în asociere cu moleculele **complexului major de histocompatibilitate (HCM)**. Rolul complexului TCR-$CD_3$ este major. Activarea survine în urma contactului direct, moleculele de suprafaţă ale limfocitelor T se leagă de moleculele de suprafaţă ale APC. Declanşarea semnalului de **transformare blastică** a limfocitului T

presupune coexistenţa structurii antigenice cu molculele de clasă II şi adiţional producerea de Il-1.

Sub acţiunea acestor două semnale se modifică organizarea moleculară a $CD_3$ care transferă în citoplasmă semnalul de activare. La nivel molecular sunt două căi: fosfatidil-inozitolului şi tirozin-kinazei care determină deschiderea canalelor de calciu, activarea proteinkinazei C şi sinteza de proteine.

Limfocitele T sintetizează Il-2 şi molecule receptor pentru Il-2. Il-2 este capabilă să determine activarea limfocitului T. Se realizează astfel o reacţie de amplificare care determină **expansiunea clonală.**

În urma proceselor de transformare blastică şi expansiune clonală rezultă două tipuri de celule: celule **efectorii** şi celule **cu memorie.**

Limfocitele B prezintă următorii: **receptori**

- Pentru $C_{3b}$, C1
- Pentru $C_{3d}$, C2
- Pentru $C_{3i}$, C3
- Pentru Fc a Ig G, cu ajutorul cărora formează rozetele eritrocitare induse
- Pentru Il-2, Il-3, IL-4, IL-5, IL-6
- Pentru virusul Epstein-Barr etc.

Răspunsul imun umoral se realizează prin intermediul **antigenelor solubile** care pot fi:

- **Timoindependente**, cu proprietatea de a activa limfocitele B în mod direct, fără ajutorul limfocitelor T. Antigenele timoindepenente sunt molecule mari, polimerice, cu structură monotonă, cu determinanţi antigenici identici, în serie, sub formă de unităţi repetitive. Ei pot lega încrucişat un număr mare de receptori, determină transformarea blastică şi expansiunea clonală, formând o clonă de celule care vor evolua în totalitate spre celule sintetizante de

imunoglobuline, de regulă de clasă M, fără a produce celule cu memorie.

- **Timodependente** care au nevoie de limfocitele T pentru a determina sinteza de anticorpi. Marea majoritate a antigenelor circulante prezintă epitopi diferiţi, nerepetitivi, care nu pot lega încrucişat un număr mare de receptori. Limfocitele $T_4$ şi APC preiau antigenul polivalent, îl prelucrează, exprimă apoi pe suprafaţă diferite peptide antigenice, împreună cu HCM de clasă II. Limfocitul T recunoaşte cuplajul antigen-HCM clasă II, primeşte un stimul prin Il-1 şi începe producerea de Il-2 şi de receptori pentru Il-2.

Dintre epitopii exprimaţi de APC, limfocitul B poate recunoaşte cu un receptor un determinant antigenic dar acesta nu este suficient pentru activare. De aceea este necesară **cooperarea celulară**, prin:

- T helper produce Il-3
- Il-4, Il-5 determină evoluţia limfocitelor B activate spre plasmocite
- Il-6 comutează sinteza de imunoglobuline, de la M la G.

Celulele **NK** sunt limfocite medii sau mari, nonT nonB sau nule care pot prezenta câteva granulaţii azurofile, fiind implicate în apărarea antivirală şi antitumorală, realizând citoliza prin **perforine**.

Limfocitele au capacitate de diapedeză, de recirculaţie şi pot trece prin peretele venulelor postcapilare cu endoteliu înalt, în organele limfatice, datorită recunoaşterii unor molecule ale suprafeţei endoteliale.

**Limfocitoza** (creşterea numărului limfocitelor) apare în infecţii cronice, în viroze.

**Monocitele**

Monocitele sunt cele mai mari celule de pe frotiul sanguin, având un diametru de 15-16 μm. Nucleul monocitului este mare, central sau uşor excentric, reniform, în potcoavă sau

trapezoidal, mult mai indentat decât cel al limfocitului, indentaţiile fiind dispuse spre zona citoplasmatică mai abundentă. Cromatina este mai dispersată decât cea a limfocitului, rareori nucleolul fiind evident.

Citoplasma are o culoare albastră-cenuşie, cu aspect de "sticlă pisată", datorită unor granulaţii foarte fine, azurofile, dense, omogene în microscopia electronică (fig. 46), cu structură de lizozomi primari.

Monocitele exprimă pe suprafaţă receptori pentru Fc a imunoglobulinei G, pentru $C_3$ şi peste 50% din ele exprimă molecule HCM de clasă II.

Monocitele persistă în circulaţia periferică aproximativ 3 zile, apoi ajung prin diapedeză în ţesuturi, unde generează diferite componente ale sistemului fagocitar mononuclear. În cursul maturării, unele devin puternic fagocitante, dezvoltându-şi receptorii pentru complement şi pentru imunoglobuline iar altele dezvoltă mai intens antigene HCM de clasă II, devenind în ţesuturi APC.

**Monocitoza** (creşterea numărului monocitelor) apare în **mononucleoza infecţioasă**, cauzată de virusul Epstein-Barr (EBV) înrudit cu herpes-virusul.

# ŢESUTUL MUSCULAR

Ţesutul muscular reprezintă un ţesut înalt specializat, cu proprietate esenţială **contractibilitatea**. În vederea îndeplinirii acestei funcţii celulele musculare conţin **filamente contractile**, în principal Actina şi Miozina. Structura acestora generează forţa necesară contracţiei musculare.

Celulele musculare prezintă **origine mezodermică**, diferenţierea lor realizându-se printr-un proces gradual de alungire, cu sinteza simultană de elemente miofibrilare.

Celulele musculare sunt denumite şi cu termenul impropriu de "**fibre**", datorită formei lor alungite, totuşi ele trebuie diferenţiate de fibrele adevărate, componente ale ţesutului conjunctiv.

Ţesutul muscular poate fi clasificat funcţional în:

- **Voluntar**: ţesutul muscular striat scheletal
- **Involuntar**: ţesutul muscular cardiac şi neted visceral.

Clasificarea morfologică, bazată pe aspectul citoplasmei celulelor musculare, este următoarea:

- **ţesut muscular striat**: scheletal şi cardiac
- **ţesut muscular neted**: visceral.

Organitele celulare sunt denumite diferit faţă de corespondentele lor din alte celule, datorită aspectului ţesutului muscular comparat cu carnea de peşte (*sarcos*, în limba greacă), după cum urmează:

- Citoplasma (fără miofibrile) reprezintă **sarcoplasma**
- REN reprezintă **Reticolul Sarcoplasmic (RS)**
- membrana celulară sau plasmalema reprezintă **sarcolema**.

## Țesutul muscular striat scheletal

**Localizare**

Țesutul muscular striat scheletal se găseşte atât la nivelul musculaturii asociate scheletului, cât şi la nivelul buzelor, limbii şi porţiunii superioare a esofagului.

**Aspect în microscopia optică**

În microscopia optică se constată prezenţa de mănunchiuri de fibre musculare lungi (până la 30 cm), de formă cilindrică în incidenţă secţională longitudinală sau rotund-ovalare sau poligonale în secţiunile transversale sau oblice (diametrul de 10-100 μm). Se constată aspectul acidofil al citoplasmei, cu striaţii longitudinale determinate de prezenţa **miofibrilelor (colonetele Leydig)**; în incidenţa transversală se constată un aspect ţintat determinat tot de prezenţa miofibrilelor, aspect denumit **câmpurile Cohnheim**. Celulele musculare striate scheletale sunt **multinucleate**, fapt datorat fuzionării celulelor embrionare mononucleate-**mioblaste**. Nucleii sunt situaţi sub sarcoplasmă, de formă alungită, în secţiunile longitudinale şi mai rotunjită, în incidenţele transversale. Dispoziţia periferică şi multitudinea nucleilor facilitează diagnosticul diferenţial cu fibrele musculare cardiace şi netede care prezintă nuclei unici, centrali.

La microscoapele optice cu o rezoluţie înaltă se constată alternanţa de **discuri clare, izotrope, monorefringente (I)**, cu **discuri întunecate, anizotrope, birefringente (A)**.

**Discul I**, cu o lungime de 0,8 μm este compus din 2 hemidiscuri, fiind bisectat de o bandă întunecată **Z (stria Amici** sau Zwishensheibe).

**Discul A**, cu lungimea de 1,5 μm, prezintă o treime foarte întunecată, birefringentă în lumina polarizată, o treime centrală mai puţin întunecată, monorefringentă- **banda Hensen**

/ **Helle (H)** care conţine central o bandă subţire mai colorată, **linia M** şi încă o treime întunecată, birefringentă.

Spaţiul delimitat de două benzi Z, conţinând un hemidisc I, un disc A şi încă un hemidisc I, constituie unitatea morfo-funcţională a celulei musculare, **sarcomerul.**

**Aspect în microscopia electronică şi ultrastructură**

Microscopia electronică a evidenţiat că pe fiecare bandă Z, pe ambele feţe, se inseră filamente subţiri de **Actină**, fără a se întâlni cap la cap.

Linia Z are aspect de linie frântă datorită emiterii a câte 4 picioruşe unite prin **α- actinină, nebulină şi filamină.** În jur se găsesc filamente intermediare de **desmină (scheletină), vimentină**, ancorarea la sarcoplasmă realizându-se prin filamente de **vinculină, talină**, prin formarea de **costamere.**

Printre filamentele subţiri se găsesc filamente mai groase de **Miozină** cu ambele extremităţi libere. Ele pătrund pe o anumită distanţă printre filamentele subţiri, sunt unite la mijloc prin intermediul unor punţi proteice de **miomezină**, o protein-enzimă (**creatin-kinază**), **proteina C** şi **titina** (**conectina**).

Se pot concluziona următoarele:

- discul I conţine doar filamente subţiri-monorefringentă
- zona A conţine două tipuri de filamente care determină birefringenţa
- zona H conţine numai filamente groase
- linia M reprezintă puntea proteică.

Miofibrila reprezintă o suită repetitivă de sarcomere identice ca ultrastructură.

În secţiunile transversale pe la nivelul discului I se observă 6 filamente de Actină dispuse în unghiurile unui hexagon.

Secţiunile pe la nivelul discului A prezintă 6 filamente de Actină dispuse în hexagon cu un filament de Miozină central.

Filamentele de Miozină sunt dispuse în unghiurile unui triunghi şi la nivelul liniei M capetele triunghiului sunt unite prin punţi proteice.

Raportul total dintre filamentele de Miozină şi cele de Actină este de ¼.

**Citoscheletul**

Citoscheletul este alcătuit din.

- **filamente intermediare necontractile** care stabilizează structura descrisă: **desmină** (scheletina), **vimentină**, **sinemină**
- circa 20 de **proteine accesorii**, cum ar fi: **α-actinina**, **filamină**, **amorfină**, **proteina C**, **miomezina**, **nebulina**, **vinculina**, **talina**, **titina** (conectina), alături de **distrofină**, dispusă de jur împrejurul miofibrilei şi **sincrofină** situată intern tot cu dispoziţie concentrică.

**Distrofia musculară Duchenne** este o boală genetică caracterizată prin imposibilitatea sintezei de distrofină, manifestându-se prin degenerarea celulelor musculare striate scheletale, uneori şi a celor cardiace şi înlocuirea prin ţesut fibro-adipos, urmată de deces până la vârsta de 20 de ani.

**Tipuri de fibre musculare striate**

În raport cu proporţia dintre miofibrile/sarcoplasmă există trei **tipuri de fibre musculare striate**:

- **Tipul 1, roşie, lentă, de postură**, în care predomină sarcoplasma bogată în **mioglobină**, care cuplează oxigenul în mod similar Hemoglobinei, **mitocondrii** bogate în citocrom, numeroase **enzime oxidative**, ATP-ază redusă, mai puţine miofibrile. Acest tip de fibră este mai îngustă, fibrele fiind subţiri şi determină o contracţie puternică, susţinută, lentă, repetitivă, având o mare rezervă de oxigen şi energie generată prin fosforilarea oxidativă.
- **Tipul 2B, albă, rapidă**, în care predomină **miofibrilele**, mioglobina fiind mai redusă, sarcoplasma şi mitocondriile mai slab reprezentate, enzimele oxidative sunt mai puţine,

**ATP-aze, fosforilaze** abundente; formează fibre mai mari, cu o contracție foarte rapidă, foarte fină, de durată mai scurtă, mai redusă ca amplitudine, pe baza glicolizei anaerobe.

- **Tipul intermediar, 2A,** cu un conținut intermediar de mioglobină, mitocondrii și conținut enzimatic, cu o contracție rapidă, prelungită, pe baza fosforilării oxidative și a glicolizei anaerobe.

La om, în general, există toate cele trei tipuri, cu unele predominențe. Apariția acestor tipuri de fibre stă sub dependența inervației motorii care este în raport cu funcția mușchiului; un neuron nu inervează concomitent și fibre albe și fibre roșii.

**Sistemul T-RS**

**Sistemul T** este reprezentat de tubi transverși, apăruți prin invaginări ale sarcolemei la fiecare joncțiune disc I - Disc A. Sarcomerul are doi tubi T, specializări necesare pentru ca unda de depolarizare să ajungă la miofibrile. După ce pătrund în interiorul celulei se ramifică foarte mult, astfel încât fiecare miofibrilă va avea câte un tub T la joncțiunea disc I - Disc A.

**Sistemul RS** este compus din RS și este dispus pe fiecare segment dintre doi tubi T. În vecinătatea fiecărui tub T, de-o parte și de alta există o cisternă terminală, deci sistemul RS reprezintă un spațiu închis.

Secțiunea transversală la nivelul unui tub T va prezenta de-o parte și de alta câte o cisternă terminală realizându-se astfel **triade**. Fiecare sarcomer prezintă două triade, între elementele triadei apar din loc în loc zone mai electronodense-**picioruşe joncționale**. RS conține 2 proteine: **ATP-aza** $Ca^{2+}$-$Mg^{2+}$-dependentă și **calsechestrina**, avidă de Calciu.

**Organizarea moleculară a filamentelor contractile**

- **Filamentele subțiri**-fig. 47:

- **Actina** este alcătuită din **Actina globulară G** care se organizează într-un lanţ polarizat dublu-spiralat – **Actina fibroasă F.** Actina F are o lungime de 1 μm şi un diametru de 7 nm şi prezintă o zonă cu afinitate pentru Miozină- **situs activ**. Pe Actina F se găsesc alte filamente, după cum urmează:
- **Tropomiozina (Tm)** este o moleculă fibroasă, lineară, cu o lungime de 41 nm, alcătuită din două lanţuri polipeptidice (dimer). O moleculă de Tropomiozină acoperă 7 molecule de Actină G, fiind dispusă în depresiunea spiralei Actinei F, moleculele vecine cuplându-se într-o manieră cap-coadă.
- **Troponina (Tn)** este o proteină globulară dispusă între moleculele de Tropomiozină, fiind alcătuită din 3 subunităţi (trimer):
  - ✓ **Tn t**, la nivelul cozii, se cuplează la tropomiozină
  - ✓ **Tn c** se cuplează la Calciu, prin 4 situsuri
  - ✓ **Tn i** este inhibitorie pentru interacţiunea Actină-Miozină.
- **Tropomodulina (Tm)** se inseră la capetele filamentelor de Actină, realizând, prin blocarea polimerizării, stabilizarea lungimii acesteia.

♦ **Filamentele groase**: **Miozina** este o moleculă proteică mare, cu o lungime de 1,5 μm şi un diametru de 15 nm, cu o formă spaţială asemănătoare unei crose cu două capete- fig. 48.

Tija este alcătuită din două lanţuri polipeptidice helicoidale (lanţuri grele) şi capul este alcătuit din două perechi de lanţuri uşoare, realizând un segment globular bilobat. Cele două porţiuni pot fi scindate prin tratarea cu Papaină.

În alcătuirea filamentelor sunt 250-300 de molecule cu tijele paralele. Capetele proemină la exterior doar în zona în care filamentele groase se întrepătrund cu cele subțiri (zona H este lipsită de capete globuloase), având o dispoziție în spirală.

La nivelul extremității globuloase se găsește o zonă cu mare afinitate pentru Actină și cu activitate ATP-azică.

Proteinele asociate Miozinei sunt: **miomezina** care realizează punți transversale cu activitate creatin-kinazică, **titina** (**conectina**) care ancorează Miozina la linia Z și **proteina C** care se cuplează la Miozină în vecinătatea liniilor M.

Tripsina scindează Miozina în:

- ✓ **meromiozină grea** (H), care corespunde capetelor globuloase și gâtului
- ✓ **meromiozina ușoară** (L) care corespunde restului tijei.

Zona de joncțiune prezintă o mare flexibilitate, putând realiza unghiuri de până la 120°, flexibilitate care face posibil mecanismul contracției musculare prin glisare.

**Transmiterea impulsului de contracție**

Membrana plasmatică este polarizată pozitiv la exterior datorită ionilor Na și negativ la interior datorită ionilor K. Depolarizarea membranei presinaptice determină deschiderea canalelor de Calciu ($Ca^{++}$) cu intrarea acestuia în axon, ceea ce determină eliberarea Acetilcolinei din butonii terminali, găsirea receptorilor specifici și inducerea depolarizării membranei într-un punct (**Potențial de acțiune**), fenomen urmat de extensia rapidă pe toată sarcolema. Depolarizarea membranei o face refractară la alt stimul.

Între butoni și pliuri există o cantitate mare de **Acetilcolinesterază** care hidrolizează Acetilcolina, ceea ce conduce la repolarizarea și receptivitatea pentru noi stimuli. Acetilcolina este reciclată, colina este returnată terminației axonale pentru a fi recombinată cu **acetilcoenzima A** din

mitocondrii şi a fi stocată în vezicolele sinaptice. Membranele vezicolelor sinaptice golite sunt reciclate prin vezicole endocitozice tapetate de **clatrină**.

În **intoxicaţiile cu pesticide** se inactivează acetilcolinesteraza, apărând contracţii musculare prelungite.

În **Miastenia gravis**, se produc Autoanticorpi cu o organizare spaţială asemănătoare Acetilcolinei, determinând blocarea receptorilor specifici.

Depolarizarea ajunge în vecinătatea miofibrilelor prin sistemul tubilor T, se produce **activarea ATP-azei** din RS, cu **deschiderea canalelor de $Ca^{++}$** din membrana RS. Acest fenomen va determina eliberarea $Ca^{++}$ de pe calsechestrină, nivelul său crescând brusc la nivelul miofibrilei. Nivelul $Ca^{++}$ este responsabil pentru declanşarea modificărilor biochimice responsabile de contracţia musculară.

Intensitatea contracţiei unui muşchi depinde de numărul fibrelor musculare care intră în contracţie.

O fibră nervoasă motorie împreună cu totalitatea fibrelor musculare striate inervate de aceasta formează o **unitate motorie (neuromotorie)**. Toate celulele musculare dintr-o unitate se contractă la unison, după **legea "totul sau nimic"**. În cazul unui număr redus de fibre albe contracţiile musculare sunt de finețe iar în cazul unui număr ridicat de fibre roşii, contracţia este puternică. Forţa contracţiei unui muşchi este proporţională cu numărul unităţilor motorii care intră în acţiune.

Inervaţia motorie menţine troficitatea fibrelor musculare inervate. În **poliomielită**, datorită degenerării fibrelor nervoase, se produce hipotrofia musculară.

**Mecanismul contracţiei**

În timpul contracţiei se produce o scurtare a sarcomerelor de la 20 până la 50%. Mecanismul este cel de **glisare** bazat pe o secvenţă de asociere şi disociere a moleculelor de Actină şi Miozină-fig. 49.

La nivelul fibrelor musculare în repaus, ATP-ul este fixat pe capătul globulos al Miozinei, nu este hidrolizat de ATP-aza miozinică deoarece **complexul Tn-Tm** se interpune între cele două zone de afinitate reciprocă Actină- Miozină.

Când $Ca^{++}$ este pompat de RS la nivelul miofibrilelor se realizează **demascarea zonei de afinitate Actină-Miozină** prin următoarele secvenţe: $Ca^{++}$ se fixează pe Tn c, formându-se un complex $Ca^{++}$-Tn; acest complex determină o altă orientare spaţială a complexului Tn-Tm (Tropomiozină); deplasarea Tm demască porţiunea de Actină capabilă să activeze ATP-aza, se produce **hidroliza ATP-ului** rezultând **ADP** şi **energie** care **mişcă braţul Miozinei** (ca o balama), determinând deplasarea filamentelor de Actină-fig. 50.

Astfel, datorită contracţiei, **discul A rămâne neschimbat**, **discul I se îngustează**, filamentele subţiri pătrunzând pe o distanţă mai mare printre filamentele groase, până la **dispariţia zonei H**.

Prin hidroliza ATP-ului se decuplează Actina de Miozină şi ia sfârşit un **ciclu**. Într-un ciclu sunt activate câteva capete ale Miozinei şi în următoarele cicluri alte capete sunt puse în mişcare, permiţând celor care s-au contractat să-şi refacă ATP-ul. Astfel, prin paşi succesivi, **Actina este trasă printre filamentele de Miozină**.

Când $Ca^{++}$ dispare, Tn c pierde cuplarea cu acesta şi se produce refacerea orientării Tn, Tm, oprirea hidrolizei ATP ducând la relaxare.

**Condiţiile necesare relaxării musculare** sunt:

- **să nu existe $Ca^{++}$** (pompat din citosol în RS pentru a fi cuplat la calsechestrină)
- să existe **ATP** pe capătul Miozinei
- **să nu fie demascată zona Actinei cu afinitate pentru Miozină** care acţionează ca un co-factor al ATP-azei.

**Condiţiile necesare contracţiei musculare** sunt următoarele:

- **aflux de $Ca^{++}$**
- **demascarea Actinei** (co-factor prin formarea complexelor $Ca^{++}$- Tn)
- **activarea ATP-azei** cu degajare de energie.

Se poate constata că ATP-ul este necesar atât contracţiei cât şi relaxării musculare. Lipsa sa explică apariţia **rigidităţii cadaverice** (*rigor mortis*) care apare post-mortem datorită menţinerii cuplajului Miozină- Actină, pentru că nu se mai reface ATP-ul.

ATP-ul este produs de enzimele mitocondriale prin β-oxidarea acizilor graşi şi din Glucoză, pe calea ciclului Krebs (glicoliză mai rapidă). Refacerea ATP-ului se realizează din fosfocreatină ( la nivel mitocondrial prin utilizarea glicogenului şi a acizilor graşi), care, prin fosforilare, se transformă în fosfat şi acesta în ADP.

Prin glicoliză aerobă dintr-o moleculă de Glucoză se produc 38 molecule de ATP.

Prin glicoliză anaerobă, dintr-o moleculă de Glucoză se generează două molecule de ATP, cu producerea de lactaţi, piruvaţi care determină oboseala şi **febra musculară**.

**Placa motorie**

Placa motorie (fig. 51) este reprezentată de o **joncţiune neuromusculară (sinapsă neuromusculară)**. Fibra nervoasă motorie α se ramifică într-o serie de mici extensii butonate care conţin neuromediatorul Acetilcolină stocat în vezicole sinaptice, REN, mitocondrii. Fibra nervoasă pierde în această regiune teaca de mielină rămânând înconjurată doar de teaca celulelor Schwann. Astfel se realizează **membrana presinaptică**.

**Fanta sinaptică** conţine un material asemănător lamei bazale amorfe.

**Membrana postsinaptică** se prezintă astfel: sarcolema pierde membrana bazală, la nivelul joncțiunii, formează pliuri joncționale (fante sinaptice II) pe care sau în structura cărora se găsesc molecule-receptori specifici pentru acetilcolină, mitocondrii, ribozomi, RER.

În **botulism** (toxinfecție alimentară cauzată de *Clostridium botulinum*) este inhibată eliberarea de acetilcolină la nivelul joncțiunii mio-neuronale, boala manifestându-se prin paralizie musculară, tulburări vizuale şi fiind fatală dacă nu este tratată.

**Fusul neuro-muscular**

Fusul neuro-muscular realizează reglajul intrinsec al contracției musculare, funcționând ca un **mecano-receptor** în principal pentru forțele de întindere. Acesta are un aspect fuziform, cu lungimea de 1-3 mm, fiind înconjurat de fibre musculare scheletale obişnuite (**fibre extra-fusale**). La exterior prezintă un înveliş subțire de țesut conjunctiv. În interiorul său se găsesc 8-10 fibre musculare striate (**fibre intrafusale**) cu anumite particularități-fig. 52:

- fibre cu porțiunea centrală mai dilatată, cu 3-4 nuclei (**fibre cu nuclei "în sac"**); la extremități se află discuri I şi A
- fibre cilindrice, care conțin la extremități discuri I, A şi la mijloc o multitudine de nuclei (**fibre cu nuclei "în lanț"** sau **"în şirag"**).

În spațiul periaxial se găseşte un conținut de consistență fluidă.

Celulele primesc terminații nervoase senzoriale de două tipuri:

- I, mai groase, cu o conducere rapidă, în raport cu ambele tipuri de fibre
- II, mai subțiri, cu o conducere lentă, în raport cu cu celulele cu nuclei "în lanț" (**terminații nervoase "în iederă"**).

Gradul de contracție al unui muşchi este recepționat prin gradul de contracție al acestor fibre striate specializate,

transmis prin **nervii senzoriali** la **măduva spinării**, reglând rata (**răspunsul fazic**) şi durata (**răspunsul tonic**) întinderii musculare.

Fibrele de tip I fac sinapsă cu neuronul motor de la acelaşi nivel al măduvei spinării iar fibrele de tip II fac sinapsă şi prin intermediul neuronilor asociativi. Astfel, în **mod reflex**, este comandată contracţia musculară necesară menţinerii posturii.

Fibrele specializate prezintă şi **inervaţie motorie** (**fibre** $\gamma$). Acestea **realizează plăci neuro-musculare** în zonele în care există striaţii. Suprastimularea musculară determină stimularea **fibrelor eferente** $\alpha$ care determină contracţia cu contrabalansarea întinderii.

Un organ asemănător se găseşte şi în apropierea **joncţiunilor musculo-tendinoase**, printre fibrele tendinoase, având rolul de reglare a posturii-**Organul Golgi**. Acesta este alcătuit din fibre de colagen încapsulate, înconjurate de ramificaţii terminale ale nervilor senzitivi tip 1B. Contracţiile prea puternice determină creşterea tensiunii în tendon, stimularea fibrelor senzitive 1B, având rezultat inhibarea fibrelor motorii $\alpha$. **Reflexul rotulian** reprezintă un exemplu al prezenţei acestor organe Golgi.

**Organizarea generală** a muşchilor striaţi scheletali

Fibrele musculare striate din cadrul unui muşchi se organizează în **fascicole,** cu fibrele paralele între ele, orientate în lungul muşchiului. Fiecare fibră conţine în jurul sarcolemei un înveliş de tipul **membranei bazale** (MB). Printre fibre se găsesc mici septuri de ţesut conjunctiv lax (a cărui fibre reticulare intră în alcătuirea MB), cu capilare sanguine şi fascicole nervoase, formând **endomisiumul.**

Fiecare fascicol este investit cu un sept conjunctiv mai bogat în fibre, conţinând arteriole, venule, limfatice, nervi, formând **perimisiumul.**

Învelişul muşchiului este constituit din **epimisium** sau **aponevroză** (când musculatura este etalată). Epimisiumul este alcătuit din ţesut conjunctiv dens semiordonat, perforat de nervi şi de vase care se ramifică în perimisium şi endomisium.

La extremităţi se găsesc structuri conjunctive care ataşează muşchiul pe elementul ce urmează a fi mobilizat (os, cartilagiu), formând **tendoanele**. Joncţiunea muşchi-tendon reprezintă o joncţiune de tip **contiguitate**, realizată prin joncţiuni aderente la nivelul benzilor Z, cu pliuri şi îngroşări datorită **occludinelor** şi **desmogleinelor**. Structurile conjunctive ale muşchiului şi ale tendonului sunt în relaţie de continuitate, după cum urmează:

- **Endomisium- endotenoniu**
- **Perimisium- peritenoniu**
- **Epimisium- epitenoniu.**

**Celulele satelite** reprezintă celule regenerative, situate în lamina externă a celulei musculare striate scheletale. Acestea generează prin diferenţiere şi fuzionare fibre musculare scheletale.

**Histogeneza** musculturii striate

**Miotomul mezodermic** reprezintă originea **mioblaştilor** care sunt mononucleari, fuziformi. Aceştia vor migra în vecinătatea pieselor cartilaginoase, vor suferi diviziuni succesive, sintetizează Actina, apoi Miozina, care se vor structura în filamente. Se vor profila astfel miofibrilele dispuse periferic. Datorită intervenţiei unor citokine se va produce **sinciţializarea**, cu realizarea unor celule multinucleate cu nuclei centrali, cu continua producere de miofibrile, miofilamente, căpătând falsa denumire de **Miotom**. Sinteza va continua, cu dislocarea nucleilor şi poziţionarea lor spre periferie, zona centrală fiind ocupată de miofibrile, formându-se fibra matură. Aproximativ 5% din mioblaşti rămân blocaţi în maturare, fiind **celulele satelite**.

**Modificări adaptative/patologice**

**Hipertrofia** înseamnă creşterea dimensiunilor fiecărei fibre, sub influenţe de natură nervoasă, cu creşterea numărului filamentelor şi cu antrenarea unor celule satelite.

**Hipotrofia** semnifică micşorarea datorită lipsei stimulilor nervoşi motori, cum ar fi post-traumatic.

**Hiperplazia** înseamnă mărirea numărului fibrelor musculare.

## Țesutul muscular cardiac

**Localizare**

Țesutul muscular cardiac reprezintă componenta principală a inimii, **miocardul**, fiind situat și la emergența vaselor mari, în tunica lor medie.

**Histogeneză**

În timpul dezvoltării embrionare, din **mezoblastul precordal** apar celule care se aliniază cordonal, fără a fuziona și realizează complexe joncționale intercelulare. Diferențierea ulterioară se realizează printr-un proces treptat de alungire și ramificare, cu sinteza concomitentă de proteine miofibrilare.

**Organizare generală**

Țesutul muscular cardiac este organizat sub formă de rețea, cu multiple anastomoze, rețea formată din fibre musculare cardiace care determină apariția a numeroase ochiuri pline cu țesut conjunctiv. Această structură este adaptată la necesitatea de contracție a cavităților cardiace.

Celulele musculare cardiace sunt asamblate în **coloane de câte 2-4 celule (miocite)**.

**Sarcolema** prezintă un strat de tipul laminei bazale pe care se inseră fibre reticulare din țesutul conjunctiv interstițial al miocardului.

La exteriorul sarcolemei se găsește un țesut conjunctiv lax denumit **endomisium**.

Țesutul conjunctiv dispus în ochiurile rețelei de coloane musculare reprezintă corespondentul **perimisiumului**. Acesta este un țesut conjunctiv lax, bogat în vase sanguine, limfatice, nervi și fibre elastice (mai ales în pereții atriali), în continuitate cu țesutul conjunctiv al endocardului, epicardului, cu scheletul fibros al inimii și cu pereții vaselor mari. Vasele sanguine

realizează un **plex capilar** (aproximativ un capilar la 3 celule cardiace). Fibrele nervoase simpatice şi parasimpatice realizează **plexuri nervoase miocardice**.

Se constată o **heterogenitate a fibrelor musculare cardiace**, care determină delimitarea a **trei tipuri** de miocite cardiace, după cum urmează:

- celulele musculare cardiace **contractile, comune** sau **efectoare** care se găsesc la nivel atrial, cât şi la nivel ventricular.
- celulele musculare cardiace ale **sistemului de conducere** (**excito-conductor, cardionector, embrionar**) care sunt grupate sub forma **nodului sino-atrial, nodului atro-ventricular, fascicolului atrio-ventricular His** cu ramurile sale şi **reţelei Purkinje**.
- celulele musculare cardiace cu **proprietăţi secretorii** (**endocrine, mioendocrine**) care se găsesc mai ales în atriul drept.

**Celula musculară cardiacă contractilă** prezintă o formă cilindrică, capetele fiind **bifide** sau, mai rar trifide, cu o lungime de 85-100 μm şi un diametru de 15-20 μm. Sunt **mononucleate**, uneori binucleate, cu nucleii situaţi central, alungiţi, cu o lungime de aproximativ 8,3 μm, hipocromi, cu nucleol vizibil.

**Sarcoplasma** este acidofilă şi prezintă o dublă striaţie:

- **Striaţia longitudinală** (**colonetele Leydig**) este conferită de agregările miofibrilelor, mai subţiri şi cu dispoziţie mai neregulată decât în fibra musculară striată scheletală. Miofibrilele ocolesc nucleul, astfel încât delimitează o arie perinucleară.
- **Striaţia transversală** este evidentă şi se datorează alternanţei de discuri clare şi întunecate, vizibile în microscopia optică şi în microscopia în contrast de fază, în mod similar fibrelor musculare striate scheletale-fig. 53.

**Secţiunile transversale** în MO prezintă un contur rotunjit, sau mai poligonal, unele fibre fiind mai neregulate şi mai alungite datorită ramificărilor. Nucleii sunt dispuşi central, au aspect rotunjit în cazul incidenţelor secţionale transversale. Miofibrilele apar ca mici zone acidofile care conferă sarcoplasmei un aspect ţintat-**câmpuri Cohnheim**, reprezentând de fapt mai ales grupări artefactuale de miofibrile.

**Sarcomerul** este mai scurt decât cel al fibrei musculare striate scheletale, cu o lungime de aproximativ 2,5 μm, ocazional putând ajunge la 7-8 μm.

**Filamentele subţiri** sunt compuse din:

- **Actină**
- **Tropomiozină**
- **Troponină**
- **Tropomodulină.**

**Filamentele groase** sunt reprezentate de **Miozină.**

**Discul intercalar** sau **stria scalariformă** sau **stria Eberth** reprezintă o caracteristică a fibrei musculare cardiace, sub forma unei linii transversale dispuse la interfaţa dintre două celule musculare cardiace vecine, de formă lineară sau în trepte, datorită lungimii inegale a miofibrilelor. Această structură poate fi vizualizată în preparatele uzuale dar mai ales cu Hematoxilină-acid fosfotungstic (**Hematoxilină ferică**). În cazul în care stria prezintă un aspect de treaptă, i se descriu două regiuni:

- **componenta transversală**, în unghi drept faţă de miofibrile, care este însoţită de **interdigitarea** fibrelor musculare adiacente
- **componenta laterală**, paralelă cu miofibrilele, netedă.

**Joncţiunile** intercelulare de la nivelul striei scalariforme sunt de trei tipuri-fig. 54:

- **Fasciile aderente** constituie porţiunea principală a componentei transverse, mai întinse decât maculele, lăsând un spaţiu de 15-20 nm între cele două membrane

plasmatice; ME evidenţiază un material electronodens în acest spaţiu. Se însoţesc de condensarea citoplasmei adiacente. Srvesc drept situsuri de ancorare a filamentelor subţiri de Actină din sarcomerul terminal pe membrana plasmatică, astfel încât reprezintă în esenţă **hemidiscuri Z.**

- **Maculele aderente (desmozomi)** se găsesc şi în porţiunile transversale şi în cele laterale. Rolul desmozomilor este de a **împiedica disocierea celulelor**, în momentul contracţiei.
- **Joncţiunile gap (nexus)** constituie elementul structural major al componentei laterale. Acest tip de joncţiune permite trecerea în ambele direcţii a moleculelor cu greutate moleculară mică, fără ca acestea să difuzeze în spaţiul intercelular. Realizează o comunicare ionică şi contribuie la **sincronismul funcţional** al fibrelor musculare cardiace.

Sarcoplasma este mai abundentă perinuclear, conţinând mai mult RER, complex Golgi şi incluzii de **lipofuscină** (telolizozomi, pigment de uzură) sub forma unor granule galben-brune, vizualizate optim în coloraţia Hematoxilină ferică (metoda Heidenheim).

În ceea ce priveşte raportul dintre organitele din sarcoplasmă, fibra musculară cardiacă se aseamănă cu fibra musculară striată scheletală tip 1: predomină **mioglobina** şi mitocondriile (sarcozomii) faţă de miofibrile. **Sarcozomii** ocupă cel puţin 40% din volumul sarcoplasmei (faţă de doar 2% în muşchiul scheletal), ceea ce reflectă necesitatea continuă de metabolism aerob. Pe lângă mitocondriile juxtanucleare, se găsesc şi mitocondrii mari, având creste dense, dispuse în mod condensat printre miofibrile, extinse pe întreaga lungime a sarcomerelor.

**Incluziile de glicogen** sunt condensate printre miofibrile. În condiţii de stress, o mică parte din glicogen poate fi scindată în glucoză şi utilizată ca sursă de energie. În mod obişnuit însă sursa energetică este reprezentată de acizii graşi,

transportaţi ca lipoproteine către muşchiul cardiac şi depozitaţi ca trigliceride în numeroase **picături lipidice.**

**Sistemul T-RS**

**Tubii T**, ca invaginări ale sarcolemei, nu se găsesc la joncţiunea dintre discurile A şi I, ca în celulele musculare striate scheletale, ci **la nivelul benzilor Z,** fiind **mai largi,** tapetaţi de un strat glicoproteic continuu cu stratul care acoperă sarcolema. **Un sarcomer are numai un tub T**, asemănându-se astfel cu muşchiul striat al batracienelor.

**Sistemul RS** prezintă câte o **cisternă terminală** în vecinătatea tubilor T şi altele subsarcolemale. Prezintă **picioruşe joncţionale sarcoplasmice**, ca prelungiri emise de către cisterna terminală, apropiindu-se foarte mult de tubul T şi conţinând canale de $Ca^{++}$ dependente de ATP-ază. Sistemul longitudinal este mai puţin dezvoltat şi anastomozat la nivelul zonei mijlocii (zona H). RS conţine **calsechestrină** care leagă $Ca^{++}$ şi **ATP-ază** care eliberează $Ca^{++}$ .

Din loc în loc apar **diade**, alcătuite dintr-**un tub T** şi **o cisternă RS**, în locul triadelor (două cisterne RS şi un tub T), întâlnite la muşchiul striat-fig. 55.

**Mecanismul contracţiei**

Contracţia miocardului se realizeză în special pe baza degradării aerobe a glucozei şi a acizilor graşi şi prin fosforilarea oxidativă.

Mecanismul contracţiei se realizează prin **glisarea** filamentelor subţiri printre cele groase.

În stare de repaus, ADP-ul şi fosfatul anorganic rămân cuplate la ATP-aza din capătul globular al moleculei de miozină.

**Influxul de $Ca^{++}$** se realizează prin **pompe ionice de $Ca^{++}$** care devin active ca urmare a stimulilor vegetativi ce activează Adenilat-ciclaza membranară cu producerea de acid adenilic-ciclic responsabil de deschiderea canalelor de Ca. Acest aport extra-celular de Ca este necesar deoarece RS este

mai puţin dezvoltat şi rezerva intra-celulară de $Ca^{++}$ este mai redusă la fibra musculară cardiacă faţă de cea scheletală. Influxul de $Ca^{++}$ determină o secvenţă de evenimente similară celei existente la fibra musculară striată scheletală: **cuplarea $Ca^{++}$ la Tn c, schimbarea configuraţiei Tn** şi **modificarea poziţiei Tm**. Aceasta determină **expunerea situsului Actinei G de cuplare la Miozină**. Cuplarea Miozinei la Actină conduce la eliberarea ADP şi fosfatului iar **capătul globulos al Miozinei se îndreaptă către zona H**. Actina va urma aceeaşi direcţie fiind cuplată la Miozină. Glisarea capătului Miozinei **reexpune situsul de cuplare al ATP**, ATP se cuplează la ATP-ază, eliberând astfel capul Miozinei de Actină. ATP este scindat şi **Miozina revine la configuraţia iniţială**.

**Diferenţe fenotipice**

Celulele musculare cardiace contractile prezintă **diferenţe după localizarea** lor:

- **celulele cardiace atriale** prezintă dimensiuni mai mici, tubi T mai reduşi numeric
- **celulele cardiace ventriculare** prezintă tubi T mai largi.

**Aspecte patologice**

**Hipertrofia** celulelor cardiace contractile poate apare la sportivi, la marii băutori de bere, în cazul unor diverse obstacole (stenoze/insuficienţe valvulare), în **Boala Hipertensivă**, diametrul fibrelor putând ajunge până la 30 μm. Hipertrofia, nefiind însoţită de creşterea numărului sau a diametrului capilarelor, determină apariţia unei insuficienţe în irigaţie, rezultând **dilatarea** şi **insuficienţa cardiacă**.

În cazul **ocluziei arterelor coronare** care irigă cordul, prin trombuşi sau coaguli, (adesea eliberaţi de pe o placă de aterom) sau datorită unor **spasme vasculare prelungite se** produce moartea celulară în segmentul de miocard corespunzător (**necroză**)-**Infarct Miocardic**. În cazul unor Infarcte miocardice nefatale, ţesutul necrotic este reparat prin

**înlocuirea** cu **ţesut fibros**, deoarece **nu există celule satelite** după prima copilărie, deci **lipseşte capacitatea de regenerare**.

**Inervaţia**

**Fibrele adrenergice** realizează **sinapse** din loc în loc (**"en passant"**) stabilind o relaţie de apropiere cu celulele musculare cardiace, rămânând un mic spaţiu între acestea (100-200 nm).

**Fibrele senzoriale** sunt responsabile de perceperea **durerii miocardice**.

**Celulele musculare cardiace ale sistemului de conducere**

Celulele musculare cardiace ale sistemului de conducere fac posibilă contracţia ritmică, spontană şi sincronă a miocardului, fără stimuli direcţi de la sistemul nervos. După criterii morfo-funcţionale se deosebesc următoarele tipuri de celule aparţinând sistemului excitoconductor:

- Celulele situate în **Nodul Sino-Atrial (Keith-Flack)** au o funcţie de pacemaker fiziologic, fiind denumite din acest motiv şi **celule P**. Acesste celule prezintă dimensiuni mai reduse decât celulele contractile (aproximativ 10 μm), se evidenţiază optim cu Hematoxilină ferică, sunt alungite, cu o citoplasmă mai clară, cu nucleul central, cu **miofibrile puţine situate la periferie** şi organitele slab dezvoltate: rare mitocondrii, RE redus, câteva vezicole pinocitozice subsarcolemale, fără tubi T, fără elemente ale RS, fără joncţiuni de tip strie scalariformă, doar desmozomi. Celulele P **iniţiază impulsurile** prin modificarea spontană a permeabilităţii membranare pentru electroliţi, prin deschiderea pompelor ionice, în special a celor de Sodiu. Această depolarizare este menţinută activă prin ATP-azele membranare. Ele imprimă cel mai rapid **ritm al impulsurilor de contracţie: 70 bătăi/minut**. Impulsurile sunt răspândite de-a lungul celulelor musculare cardiace atriale, determinând contracţia acestora.

- Celulele situate în **Nodul Atrio-Ventricular** (**Ashoff-Tawara**) prezintă celule similare-**celule P** care prezintă autonomie funcțională, putând iniția impulsuri la o rată de aproximatv jumătate din ritmul celor din Nodul Sino-Atrial: **35 bătăi/minut**.
- **Fascicolul atrio-ventricular al lui His, cu ramurile sale** și **rețeaua Purkinje** sunt alcătuite din **celele Purkinje**. Acestea prezintă un diametru mai mare decât celulele cardiace comune, sut globuloase, neregulate ca formă, prezintă joncțiuni intercelulare de tip desmozomi și rare gap. Sarcoplasma conține o cantitate mare de **glicogen**, poziționat mai ales central, ceea ce determină paloarea citoplasmei în colorațiile uzuale-fig. 56. La periferie se găsesc miofibrile. Nucleii (1-2/celulă) sunt rotunjiți și mult mai mari decât ai celulelor adiacente. ME relevă organite moderat dezvoltate, lipsa tubilor T, RE slab dezvoltat, mitocondrii numeroase.
- Între celulele Purkinje și celulele contractile apar **celulele T** (**tranziționale**) care sunt mai alungite, încep să prezinte mai multe organite, mai puțin glicogen, fără tubi T, cu **miofibrile atașate la nivelul joncțiunilor**, cu o orientare aproximativ longitudinală, ușor spiralată, însă numărul lor redus nu reușește să confere un aspect striat. Ele se joncționează apoi cu celulele cardiace contractile, având rolul de a **transmite impulsul pornit din celulele P** și de a **opri impulsurile ectopice premature**.

Inervația celulelor cardiace ale sistemului de conducere este **vegetativă**, cu rolul de a regla ritmul contracțiilor, nu de a le iniția.

**Fibrele parasimpatice** (din nervul vag) se termină mai ales în jurul Nodului Sino-Atrial și Nodului Atrio-Ventricular.

**Fibrele simpatice** (din ganglionii cervicali superiori) inervează Nodul Sino-Atrial și Nodul Atrio-Ventricular. Fibrele adrenergice realizează sinapse "en passant", lăsând

spaţii foarte reduse, de aproximativ 20 nm între cele două componenete.

Stimulii simpatici determină creşterea ratei contracţiilor cardiace, parasimpaticul fiind antagonist cu simpaticul.

**Celulele mioendocrine**

Celulele mioendocrine au fost descrise în 1968 în ME, de către Palade şi Jamieson. În urechiuşa dreaptă atrială s-a observat prezenţa în celulele cardiace, cu localizare perinucleară, a unor granule electrono-opace, delimitate de membrane, cu dimensiuni de 0,2-0,4 μm. Aceste granule se asociază cu abundenţa complexului Golgi şi a RER, fiind mai numeroase în **atriul drept,** unde pot ajunge la 600/celulă dar putând fi întâlnite şi în atriul stâng, în ventricoli şi în alte localizări din organism.

Granulele conţin un precursor hormonal cu greutate moleculară mare: **hormonul natriuretic atrial**, **auriculina**, **atriopeptina** care secretă prin exocitoză două polipeptide cu efecte hormonale:

- **cardiodilatina** sau **factorul natriuretic atrial (ANF)**
- **cardionatriuretina** sau **factorul natriuretic cerebral (brain natriuretic factor-BNF)** identic cu un hormon izolat prima dată în creier.

**Efectele** acestor hormoni sunt:

- Acţiune asupra **tubilor contorţi renali** favorizând **eliminarea de apă, Sodiu, Potasiu**
- Acţiune **antagonistă asupra complexului Renină-Aldosteron**
- **Relaxarea musculaturii netede vasculare.**

**Consecinţele** acţiunii acestor hormoni sunt:

- **Hipotensiune**
- **Scăderea volemiei.**

În **Insuficienţa cardiacă congestivă**, în mod adaptativ, **BNF circulant creşte**, constatându-se o creştere a numărului de granule secretorii în celulele cardiace ventriculare. Stimulul

de secreţie este reprezentat de gradul de întindere a fibrelor musculare atriale, cât şi nivelul natremiei şi potasemiei.

## Ţesutul muscular neted

Ţesutul muscular neted este **involuntar**, realizează o contracţie lentă, susţinută, ritmică, fiind sub **controlul sistemului nervos vegetativ** şi al **substanţelor biologic active**.

**Histoarhitectonie şi organizare**

Ţesutul muscular neted prezintă modalităţi diverse de organizare după localizarea sa, putându-se observa următoarele situaţii:

- celule musculare netede **izolate** dispuse în ţesutul conjunctiv al capsulei, septurilor şi stromei prostatei, în capsula şi septurile splenice, în ţesutul subcutanat perineal şi penian, în ţesutul conjunctiv mamelonar, de-a lungul ductelor lactifere, în intima arterelor şi în adventicea venelor
- celule izolate, dispuse **circumferenţial**, **dispersate** de-a lungul arteriolelor precapilare şi a metarteriolelor
- celule musculare netede **grupate în fascicole fine** în muşchiul erector al firului de păr asociat foliculului pilos şi glandei sebacee, în muşchii intrinseci ai globului ocular, în muşchiul constrictor pupilar al irisului (dispoziţie în bandă inelară), în muşchiul dilatator pupilar (dispoziţie radiară), în muşchii ciliari, în muşchiul Brücke al vilozităţii intestinale
- celule musculare netede grupate sub forma unei **pături subţiri** în pielea scrotului (muşchiul dartos)
- celule musculare netede grupate într-o **pătură** sau **tunică** alcătuită din celule dispuse ordonat, **circumferenţial**, în asociere cu ţesutul conjunctiv în pereţii vaselor sanguine (tunica medie), în pereţii organelor tubulare (tractul

respirator, ductele mari ale glandelor anexe ale tubului digestiv-ducte biliare, pancreatice, tractul urinar-calice, bazinet, tractul genital masculin-conuri eferente, epididim)

- celule musculare netede grupate în **două-trei tunici cu orientare diferită** (circulară sau longitudinală) în tractul digestiv-din treimea mijlocie a esofagului până la sfincterul anal intern-fig. 57, atât în musculara mucoasei, cât şi în musculara externă (propriu-zisă), în trompele uterine, în ductul deferent, în vezicolele seminale, în ureter
- celule musculare netede dispuse sub formă de reţea de mănunchiuri groase intersectate, asociate cu un bogat ţesut conjunctiv-**aranjare plexiformă**, în miometrul uterului şi în musculara vezicii urinare.

**Structură şi ultrastructură**

Celulele musculare netede reprezintă subunităţi organizatorice denumite tradiţional "**fibre**". Ele au un aspect fuziform, cu o lungime de 20 μm, în pereţii vaselor, putând ajunge până la 200 μm în peretele intestinal, în incidenţele secţionale longitudinale. Fibrele sunt aranjate paralel astfel încât extremitatea terminală efilată a unei celule vine în raport cu porţiunea dilatată a celulei vecine. În incidenţă transversală apar rotund-ovalare sau poligonale, de mărimi variabile.

**Sarcolema** este înconjurată de o **membrană bazală** bogată în hidrocarbonate şi de cantităţi reduse de ţesut conjunctiv conţinând Fibroblaste. În impregnaţia argentică se poate evidenţia o reţea delicată reticulară strâns asociată fiecărei fibre musculare netede.

**Sarcoplasma** este netedă, acidofilă în HE, cu depozite PAS + de glicogen.

**Nucleii** sunt unici, centrali, elongaţi, în incidenţă longitudinală. Dacă se unesc prin linii imaginare nucleii aparţinând la două straturi adiacente de celule musculare netede se obţine o linie în zig-zag. Uneori nucleii prezintă aspect pliat (de "tirbuşon") datorită contracţiei, constituind şi

un criteriu de diferenţiere faţă de Fibroblaste. Nucleul prezintă cromatina nucleară dispusă sub forma unor grămezi reduse de-a lungul marginii interne a membranei nucleare şi 1-2 nucleoli. În incidenţele transversale, nucleii rotunjiţi se pot observa doar în secţiunile mai mari care trec prin centrele celulelor.

**ME de transmisie** evidenţiază organitele concentrate perinuclear: cisterne RER, ribozomi, poliribozomi, REN, Complex Golgi. Restul citoplasmei este ocupat de filamente dispersate de **Actină**, de 4-8 nm diametru, asociate cu filamente intermediare, de 8-10 nm diametru şi filamente de **Miozină**, cu 12-16 nm diametru, fără o aranjare ordonată (reţea de tip cristalin). Raportul sarcoplasmă/elemente contractile este în favoarea elementelor contractile.

Filamentele subţiri sunt relativ lungi (4,5 μm) şi conţin **Actină F** formată din **Actină G**, **Tropomiozină** şi **Calmodulină**, în loc de Troponină.

**Miozina** este în stare **depolimerizată**, fără organizarea microfilamentelor, sub formă de filamente scurte (1,5-2,2 μm) izolate, capetele globuloase găsindu-se pe toată întinderea fibrelor; prezintă trei enzime ATP-azice, cu câte două izoforme.

Raportul Actină: Miozină este de 12:1 până la 14:1 faţă de 2:1 sau 4:1, în celulele musculare striate.

**Citoscheletul** este constituit din structuri lineare sau ramificate în ME de transmisie, denumite **plăci de aderenţă**. Acestea sunt electrono-opace, cu lungime de 100-300 nm, cu două poziţii în interiorul celulei:

- submembranare
- în masa citoplasmatică.

Din punct de vedere molecular, ele sunt costituite din:

- **α-actinină**
- **vinculină**
- **filamină**.

Plăcile de aderenţă reprezintă zone de ancorare pentru filamentele subţiri şi intermediare (**echivalente ale liniilor Z** din celulele musculare striate). La nivel subsarcoplasmic realizează **contacte în focar** care stabilizează legăturile extracelulare cu laminina şi fibronectina, fiind reactive cu anticorpii pentru **vinculină** şi **talină**. Plăcile de aderenţă sunt solidarizate printr-o reţea anastomozată de la sarcolemă spre interiorul sarcoplasmei, alcătuită din următoarele filamente intermediare:

- **Desmină** sau Scheletină (la nivelul viscerelor), reprezentând proteina majoră în toate filamentele intermediare ale tuturor celulelor musculare netede
- **Distrofina**
- **Vimentina** (la nivelul vaselor sanguine).

Sarcoplasma mai conţine rari microtubuli.

Nu există tubi T, ci înfundări ale membranei denumite **caveole**, asociate cu toate ariile membranare dintre plăcile de aderenţă. Acestea sunt asemănătoare vezicolelor pinocitozice din alte tipuri de celule. Caveolele conţin molecule-receptori pentru $Ca^{++}$, $Na^{+}$, $K^{+}$, $Mg^{++}$. Caveolele suplinesc RS în asigurarea $Ca^{++}$ necesar contracţiei, deoarece **RS este rudimentar**, prezentând doar câteva canalicule, din care unul perinuclear, cu mici cantităţi de **calsechestrină.**

Sarcoplasma prezintă **receptori** pentru: **catecolamine**, **amine** fiziologice şi **hormoni.**

Joncţiunile intercelulare sunt de tip **gap** sau nexus. La nivelul zonelor unde lipseşte membrana bazală se permite conexonilor să realizeze legături intercelulare.

**Inervaţia**

Inervaţia este realizată de neuronii viscerali eferenţi şi aferenţi ai sistemului nervos autonom. Fluxul eferent este compus din doi neuroni care fac sinapsă într-un ganglion simpatic paravertebral şi parasimpatic visceral, astfel încât ţesutul muscular neted este inervat **de neuroni**

**postganglionari**. Sinapsele sunt de tip "bouton en passant" realizând un raport de intimă vecinătate între terminaţia vegetativă şi memebrana plasmatică a fibrei musculare netede, trecând de-a lungul său şi realizând mai multe contacte sinaptice. Butonii conţin **vezicole sinaptice cu transmiţători neuromusculari**:

- **Noradrenalina, Adrenalina** care determină contracţie prin acţiunea pe receptorii $\alpha 1$- $\alpha 2$ şi relaxare prin acţiunea pe receptorii $\beta$, stocate sub forma unor vezicole sinaptice cu un material granular dens în ME de transmisie
- **Acid $\gamma$-aminobutiric (GABA), Dopamină** stocate în vezicole mari, cu un conţinut opac în ME de transmisie
- **Acetilcolina,** care determină relaxarea muşchiului neted, stocată în vezicole sinaptice aparent goale în ME de transmisie
- Amine biologic active: **Serotonina, Histamina, Acidul glutamic, Glicina**
- Peptide: **Substanţa P, Releasing hormones** (hormoni de eliberare), **Enkefaline**
- Hormoni secretaţi de celulele neuro-endocrine ale sistemului neuro-endocrin difuz (DNES): **VIP, Colecistokinina, Neurotensina, Motilina**.

Contactul neuro-muscular nu este comparabil cu placa neuromotorie a muşchiului striat din mai multe motive:

- Distanţa considerabilă între cele două componente (200 $\mu$m comparativ cu 10-20 $\mu$m)
- Neuromediatorul eliberat de terminaţia nervoasă trebuie să difuzeze de-a lungul acestei distanţe pentru a ajunge la muşchi, astfel încât nu toate celulele musculare sunt expuse direct la transmiţător
- În mod similar muşchiului cardiac, contracţia se transmite de la celulă la celulă prin joncţiuni gap, astfel încât se obţine o o activare coordonată într-un mănunchi sau strat muscular.

**Mecanismul contracţiei**

Fibra musculară netedă se poate scurta la ¼ din lungimea sa, generând o forţă pe secţiune transversală comparabilă cu cea a muşchiului striat dar cu un consum mai redus energetic. Scurtarea se realizează prin mecanismul **glisării** filamentelor de Actină, cuplate la cele de Miozină. Scurtarea considerabliă poate fi atribuită lungimii mult mai mari a filamentelor de Actină (4,6 μm) comparativ cu cele din fibra musculară striată (1,6 μm).

$Ca^{++}$ difuzează în celulă odată cu depolarizarea membranei, fiind eliberat din RS subplasmalemal şi se cuplează la o proteină: Calmodulina. Se realizează astfel **complexul $Ca^{++}$-Calmodulină** în loc de $Ca^{++}$-Troponină. Complexul $Ca^{++}$-Calmodulină **activează ATP-aza** (miozinkinaza) de la capetele moleculei de Miozină, determinând fosforilarea lanţului său uşor-fig. 58. Fosforilarea are loc lent, contracţia maximă realizându-se după circa un minut.

Clivajul ATP induce o **modificare conformaţională** în **capetele Miozinei** care determină o **translocaţie a filamentelor de Actină** adiacente.

Miozina hidrolizează ATP-ul la aproximativ 10% din rata existentă în celulele musculare striate scheletale, astfel încât contracţia este lentă.

Gradul contracţiei este influenţat de hormoni care acţionează via AMPc, creşterea sa determinând activarea lanţurilor uşoare ale Miozinei, cu fosforilarea acesteia şi contracţie iar scăderea sa determinând relaxare. Hormonii sexuali feminini acţionează prin intermediul acestui mecanism:

- Estrogenii determină creşterea nivelului AMPc
- Progesteronul are un efect opus.

Există diferenţe în **activarea muşchiului neted** din variate ţesuturi sau organe:

- **Muşchii netezi viscerali** funcţionează în manieră sinciţială-**muşchi neted unitar**; aceasta se datorează unei inervaţii unitare: o fibră vegetativă la mai multe fibre musculare netede; prezintă autoritmicitate; stimulii generaţi intrinsec sunt conduşi prin joncţiuni gap de la o celulă la alta, într-o arie largă musculară care se contractă la unison; astfel se produc undele peristaltice intestinale şi undele spontane similare din ureter şi ductele biliare; capacitatea de contracţie este atribuită cuplajului electric al fibrelor adiacente, în mod diferit faţă de muşchiul scheletal unde fibrele sunt izolate electric, fiecare necesitând stimularea prin propria sa joncţiune neuro-musculară.
- **Muşchiul neted multiunitar**, din pereţii arterelor mari, corpii ciliari, iris, pereţii ductului deferent produc contracţii foarte precise şi gradate; în aceştia există foarte puţine evidenţe ale conducerii impulsurilor de la o fibră la alta, prin joncţiuni gap, fiecare fibră fiind inervată; contracţia este relativ rapidă; sinapsele "en passant" menţin în pereţii vasculari un status de contracţie parţială denumit **tonus muscular**, care asigură reglarea presiunii hidrostatice, fiind supus modulării prin influenţe hormonale; celulele musculare netede de acest tip prezintă **receptori** pentru:
  - **Noradrenalină, Angiotensină, Vasopresină** (vasoconstrictori)
  - **Bradikinine, Prostaglandine** (vasodilatatori).

**Factori hormonali implicaţi în reglarea contracţiei**

Modificarea nivelului hormonilor **Estrogeni** din timpul ciclului menstrual se reflectă în variabilitatea conţinutului de Actină şi Miozină din muşchiul neted uterin, Estrogenii determinând contracţia şi **Progesteronul** determinând relaxarea.

Hormonii eliberaţi de Hipofiza posterioară sunt octapeptide care diferă în conţinutul a doi aminoacizi, stocaţi în

granule neuro-secretorii ce conţin şi ATP şi o neurofizină-proteină de cuplare legată noncovalent de hormon. **ADH/ Vasopresina**, în doze mari, determină contracţia muşchiului neted din arterele mici şi arteriole, iar în doze fiziologice creşte permeabilitatea porţiunilor distale ale nefronilor.

**Oxitocina** determină contracţia musculaturii netede uterine, putând fi utilizat ca inductor exogen al travaliului. Deasemenea induce contracţia celulelor mioepiteliale ale alveolelor secretorii şi ductelor glandei mamare. Secreţia oxitocinei este declanşată de stimuli nervoşi care ajung la Hipotalamus, aici iniţiindu-se un reflex neuro-umoral. La nivelul uterului, stimulul este declanşat de distensia vaginului sau a colului iar la nivelul glandei mamare, de supt.

**Heterogenitatea fibrelor musculare netede**

Se pot diferenţia două **tipuri de fenotipuri** fibrelor musculare netede:

- **Fenotipul contractil**, cu o capacitate foarte redusă de diviziune
- **Fenotipul secretor** care apare în cursul histogenezei, ca prim fenotip. Acest fenotip se prezintă sub forma **celulelor "rămuroase"**, localizate în media pereţilor vasculari, a musculaturii uterine. Ele prezintă mai puţine filamente contractile, o mai mare dezvoltare a organitelor implicate în sinteză (RER, complex Golgi perinucleare), joncţiuni intercelulare de tip mio-miocitar, prin care îşi coordonează procesele de secreţie. Celulele rămuroase sunt principalele celule responsabile pentru sinteza matricei ţesutului conjunctiv: Proteoglicani, Colagen tip III, II, Fibronectină, Laminină şi a Elastinei şi Colagenului tip IV (în membranele bazale). Ele îşi menţin capacitatea de proliferare.

  În ţesutul subendotelial al Intimei arteriale se găsesc **celule miointimale** care prezintă ambele fenotipuri, contractil şi secretor, cu următoarele proprietăţi:

- prezintă capacităţi fagocitare, putând deveni, prin fagocitoza lipidelor (Colesterolului), ca şi Macrofagele, celule spumoase
- produc elemente de matrice, factori de creştere, factori chemotactici, prostacicline.

**Tipuri particulare de fibre musculare netede**

**Celulele juxtaglomerulare** sunt celule musculare din media arteriolelor aferente sau uneori eferente glomerulare care vin în contact cu tubul contort distal, în dreptul Maculei Densa. Sunt celule musculare netede modificate, mai globuloase, cu nuclei sferici centrali, cu caracter epitelioid, cu granule de secreţie PAS+, delimitate de membrane, cu conţinut electronodens. În această zonă limitanta elastică internă dispare, ca şi ţesutul subendotelial, astfel încât celulele juxtaglomerulare sunt aproape de lumen, funcţionând ca baroreceptori.

Ele secretă **Renină, Eritropoietină, Kalicreină, Prostaglandine**. Renina transformă Angiotensinogenul prin hidroliză în **Angiotensină I** (decapeptid) care este transformat de o enzimă de conversie (secretată de endoteliul pulmonar) în **Angiotensină II** (octapeptid activ) care este puternic vasoconstrictoare.

Inhibitorii enzimei de conversie de tipul Captoprilului, Enalaprilului sunt utilizaţi pentru tratarea **Bolii hipertensive cronice**.

Renina stimulează zona glomerulată a Corticosuprarenalei să sintetizeze şi să elibereze **Aldosteronul** care stimulează resorbţia de $Na^+$ şi apă la nivelul tubilor contorţi distali, crescând astfel volumul şi presiunea sanguină. Aldosteronul este şi un potent vasoconstrictor.

Stimulii eliberării de Renină sunt: scăderea volumului sanguin, scăderea concentraţiei $Na^+$.

Celulele Maculei densa monitorizează concentraţia NaCl în arteriola aferentă şi reglează eliberarea de Renină din celulele juxtaglomerulare într-o manieră paracrină.

**Celulele mioide** testiculare sunt situate în jurul tubilor seminiferi. Prezintă o ultrastructură asemănătoare fibrelor musculare netede, citoscheletul conţinând filamente de Desmină. Imprimă mişcări peristaltice tubilor seminiferi în vederea transportului spermatozoizilor.

**Capacitatea de înoire, reparare şi diferenţiere**

Celulele musculare netede sunt capabile de diviziune pentru a se menţine sau pentru a creşte numeric, în special cele cu fenotip secretor. Ele răspund la distrugeri prin mitoze.

Celulele musculare netede ale miometrului proliferează în timpul ciclului menstrual şi al sarcinii, sub control hormonal.

Fibrele musculare netede vasculare se divid în mod regulat la adult pentru a înlocui celulele distruse sau îmbătrânite. Fibrele musculare netede pot lua naştere prin diviziune şi diferenţierea celulelor endoteliale şi a pericitelor, mai ales la vasele în curs de dezvoltare.

**Procesele de Hipertrofie-Hiperplazie-Metaplazie**

**Hipertrofia de efort** reprezintă o mărire a fiecărei fibre musculare netede datorită apariţiei unor obstacole de-a lungul unui organ tubular. În amonte de obstacol se va produce hipertrofia fibrelor musculare netede din perete.

Fibrele musculare netede ale miometrului au o lungime de 40-80 μm, în uterul negestant şi pot ajunge la 500-600 μm în uterul gestant. Acest fenomen se datorează suprapunerii a trei mecanisme:

- **Hipertrofie** propriu-zisă: celulele musculare netede cresc de aproximativ 10 ori ca dimensiuni
- **Hiperplazie**, prin multiplicarea numărului de celule musculare prin mitoze în special ale unor miocite de tip secretor care se vor transforma ulterior în miocite cu fenotip contractil

- **Metaplazie** prin diferenţierea Miofibroblastelor spre miocite contractile.

Aceste modificări sunt hormono-dependente. După gestaţie, datorită prăbuşirii nivelelor hormonale, se stimulează genele apoptotice a celulelor musculare netede şi a Miofibroblastelor cu revenirea spre dimensiunile iniţiale.

Progesteronul şi Relaxina împiedică contracţia şi Estrogenii materni şi corticosteroizii fetali stimulează contracţiile miometrului.

**Aspecte patologice**

**Leiomiofibromul** reprezintă proliferarea miometrului sub stimulul estrogenic.

Musculatura netedă vasculară poate suferi procese de **metaplazie condroidă** sau **fibroblastică**.

# ŢESUTUL NERVOS

Ţesutul nervos reprezintă un ţesut înalt specializat în scopul realizării **comunicării** intercelulare, capacitate dependentă de proprietăţile chimice şi electrice ale celulelor nervoase. Citoplasmelor celulelor nervoase li se atribuie următoarele proprietăţi:

- capacitatea de a reacţiona într-o manieră gradată la stimulii fizico-chimici: **iritabilitate**
- capacitatea de a transmite rapid excitaţia: **conductibilitate**.

Stimulii mecanici, termici şi chimici suferă o transducţie de către structurile specializate, receptori, în potenţial electric care va genera **impulsuri nervoase**. Alături de această stimulare exogenă, celulele nervoase prezintă şi activitate endogenă, prin care generează stimuli în interiorul său.

Ţesutul nervos constituie baza structurală şi chimică a conştiinţei, comportamentului şi a personalităţii.

Ţesutul nervos realizează **centralizarea** activităţii celorlalte ţesuturi prin:

1. eliberarea de **substanţe neuroactive**, de trei categorii:
- **neurotransmiţători** care acţionează rapid, local pentru a modifica activitatea celulelor ţintă
- **neuromodulatori** care reglează dar nu afectează direct neurotransmisia
- **neurohormoni** care determină influenţe lente, extinse prin fluidele extra-celulare sau sânge

2. sisteme de **receptori senzoriali**, de trei tipuri:
- **exteroceptori** situaţi în vecinătatea suprafeţei organismului
- **interoceptori** situaţi în organele interne

- **proprioceptori** care se găsesc în mușchi, tendoane, articulații

3. **sisteme neuromotorii** prin care celulele țesutului nervos se conectează la celulele musculare.

**Histogeneză**

Țesutul nervos își are originea în **neuroepiteliu**. Acesta se îngroașă și se diferențiază în **placa neurală**. Prin îngroșarea și invaginarea acesteia apare **depresiunea neurală**. Urmează fuziunea capetelor, realizându-se **tubul neural**. Lărgirea capătului cranial determină formarea encefalului iar restul formează măduva spinării. Există două tipuri de celule precursoare:

- **neuroblaștii** din care iau naștere neuronii
- **spongioblaștii** din care se formează celulele gliale.

Celulele crestelor neurale (lateral față de tubul neural) migrează de la nivelul depresiunii neurale, formând ganglionii craniali, spinali, celulele Schwann, celulele din pia-mater, arahnoidă, celulele cromafine ale medulosuprarenalei, melanocitele și odontoblastele. Lumenul tubului neural diminuă formând ventriculii cerebrali și canalul ependimar.

## Celulele țesutului nervos

### Neuronul

Neuronul reprezintă unitatea morfo-funcțională a țesutului nervos; morfologic și trofic, neuronii sunt independenți dar prezintă inter-relații funcționale.

Neuronul prezintă un **corp celular** și **procese citoplasmatice**:

- **dendrite**, de obicei multiple, cu o mare variabilitate a arborizațiilor sale care determină complexitatea

interacţiunilor celulare în cadrul ţesutului nervos- **plasticitatea neurală**

➢ **axon** unic.

**Neuropilul** este termenul prin care se descrie reţeaua de procese citoplasmatice neuronale.

Neuronii pot fi clasificaţi din punct de vedere morfologic astfel:

- **Unipolari**, cu un singur proces citoplasmatic, ca în cazul celulelor amacrine ale retinei
- **Bipolari**, cu un axon şi o dendrită, situaţi în organele de simţ (ganglionii vestibulari, cohleari şi epiteliul olfactiv)
- **Pseudounipolari**, cu un proces reprezentând cele două tipuri de extensii fuzionate care se ramifică în unghiuri drepte, într-un axon şi o dendrită; acestea se vor orienta în direcţii opuse realizând un aspect de literă (în "T"); localizarea acestor neuroni este în ganglionii spinali şi cranieni
- **Multipolari**, cu un axon şi mai multe dendrite, reprezentând tipul comun întâlnit.

Din punct de vedere funcţional se disting următoarele tipuri:

- **Senzoriali**, care primesc stimuli din mediul intern şi extern şi conduc impulsurile către SNC
- **Motori**, care conduc impulsurile de la SNC către alţi neuroni, muşchi şi glande
- **Interneuroni** sau neuroni **asociativi** care conectează alţi neuroni, mai ales cei senzoriali cu cei motori şi reglează semnalele transmise către neuroni
- **Neurosecretori** care prezintă granule secretorii abundente.

După tipul de comunicare (la distanţă sau locală) în care sunt angajaţi se deosebesc neuroni:

- **De proiecţie**
- **Ai circuitelor locale**.

După forma corpului celular se deosebesc următoarele tpuri:

- **Ovalari** (bipolari)
- **Sferici** (pseudounipolari)
- **Piramidali** (motori ai cortexului)
- **Stelaţi** (multipolari)
- **Piriformi** (celulele Purkinje din stratul mediu al scoarţei cerebeloase).

După mărimea corpului celular, neuronii se pot clasifica în trei categorii:

- **Mici**, cei mai mici fiind cei din stratul granular al scoarţei cerebeloase (4 μm)
- **Mijlocii**
- **Mari**, cei mai mari fiind neuronii motori ai cortexului frontal (neuronii Betz) de aproximativ 150 μm.

După lungimea axonului se pot diferenţia două tipuri:

- **Golgi I**, cu axon lung (nervii periferici, tracte nervoase cerebrale şi ale măduvei spinării)
- **Golgi II**, de asociaţie, cu axon scurt (cotexul cerebral, cerebelar, retină).

**Corpul celular**

Corpul celular sau **soma** sau **perikarionul** conţine nucleul, organitele citoplasmatice, incluzii şi elemente de citoschelet.

**Nucleul** (1-2 nuclei pe corp neuronal) prezintă un contur sferic, situat de obicei central, eucromatic şi cu nucleol proeminent, aspect vezicular descris ca "**ochi de bufniţă**". În neuronii cu dimensiuni reduse, nucleii sunt mai condensaţi. În leziunile axonale, nucleul migrează spre polul opus axonului.

**Organitele** erau denumite tradiţional specifice şi nespecifice. ME a arătat că aşa numitele **organite specifice** reprezintă de fapt forme particulare de dispoziţie şi agregare a organitelor uzuale-fig. 59.

- **Corpii Nissl** au fost observaţi de cercetătorul cu acelaşi nume la microscopul optic, în coloraţiile cu Anilină. Datorită aspectului pătat pe care îl conferă citoplasmei au fost denumiţi

şi cu termenul de "substanţă tigroidă". Sunt mai abundenţi în neuronii motori mari. Corpii Nissl dispar la pretratarea cu ribonuclează. Corpii Nissl pot fi observaţi *in vivo* în microscopia cu contrast de fază.

ME a precizat natura sa: agregate mari, cu şiruri paralele de RER pe care se dispun, sub diverse forme, poliribozomi.

Corpii Nissl diminuă în dendrite, unde sunt prezenţi doar tubi şi cisterne scurte de RER şi lipsesc în hilul de emergenţă al axonului. În axon se găseşte doar REN.

În cazul unor leziuni sau a supraexcitării, corpii Nissl dispar, proces denumit **cromatoliză** sau "tigroliză".

- **Aparatul reticular intern** sau dictiozomii, cu localizare perinucleară reprezintă de fapt complexul Golgi proeminent, împreună cu vezicolele pe care le emană. Poate fi observat în colorații cu Osmiu sau cu Argint. ME evidenţiază alcătuirea sa din câteva cisterne plate, arciforme, unite prin tubuli. La nivelul suprafeţei concave, se constată pori care se continuă cu tubi ramificaţi şi anastomozaţi realizând **reţeaua trans-golgiană**.
- **Neurofibrilele** observate în colorațiile cu săruri de metale nobile în preparatele pentru microscopia optică , cu diametrul de aproximativ 2 μm, reprezintă de fapt agregate de **filamente intermediare** din familia **citokeratinelor** sau **neurofilamente.** Filamentele, cu diametrul de 10 nm, sunt răsucite helicoidal formând heterodimeri. Patru heterodimeri realizează un **protofilament**. Două protofilamente formează o **protofibrilă**. Două protofibrile realizează un neurofilament.

În boala **Alzheimer** se produc modificări ale structurii neurofibrilelor.

Neurofilamentele participă la realizarea citoscheletului neuronului, asociindu-se cu:

- **microtubuli**, cu diametrul de 24 nm, cu **proteine asociate microtubulilor** care reglează stabilitatea şi promovează asamblarea lor:
  - **MAP-$_1$**
  - **MAP-$_2$** mai abundentă în perikarion, în dendrite şi absentă în axon
  - **MAP-$_3$** prezentă doar în axon
- microfilamente de **Actină**, cu diametrul de 3-6 nm, cuplate la membrana plasmatică prin molecule de **Fodrină** şi concentrate în spinii dendritici
- **Meromiozină grea (H).**

**Mitocondriile** sunt abundente, dispersate, bastoniforme, filamentoase, alungite sau bombate; prezintă creste transversale dar şi longitudinale şi un material granular foarte redus; pot fi asociate corpilor Nissl; sunt prezente şi în dendrite şi au un număr mai ridicat în terminaţiile axonale.

**REN** este abundent, situat în continuarea RER şi realizează o cisternă subplasmalemală; prezintă capacitatea de a sechestra Calciul şi participă la elaborarea vezicolelor sinaptice.

**Granulele de Melanină** sunt prezente în unii neuroni din SNC, rădăcina dorsală şi ganglionii simpatici.

**Granulele de lipofuscină** cresc odată cu vârsta în unii neuroni.

**Pigmentul feric** poate fi observat în corpii neuronali.

**Picături lipidice** mai pot fi observate doar ocazional în citoplasmă.

**Granule secretorii** pot fi observate în neuronii secretori conţinând:

- **catecolamine** (granule de 80-120 nm diametru)
- **ADH, oxitocină** şi **neurofizinele carrier** (transportoare) corespunzătoare (granule de 10-30 nm diametru)
- **VIP**
- **Colecistokinină.**

**Lizozomii, peroxizomii şi poliribozomii liberi** sunt prezenţi în citoplasmă.

**Dendritele**

Dendritele primesc stimulii de la celulele senzoriale, axoni, alţi neuroni şi convertesc semnalele în impulsuri electrice (**potenţiale de acţiune**) care sunt transmise către somă.

Prezintă o porţiune iniţială mai groasă care se ramifică în unghiuri ascuţite, realizând ramuri primare, secundare, terţiare etc şi prezentând terminaţii arborizate (cu excepţia neuronilor bipolari) care permit recepţionarea simultană de stimuli de la mai mulţi neuroni.

Dendritele prezintă în medie circa 2000 de proeminenţe sau **spini** reprezentând sediul sinapselor. Numărul lor diminuă în **carenţele nutriţionale** iar structura acestora este alterată odată cu **vârsta** sau în **anomalii cromosomiale** (trisomia 13 şi 21).

Citoplasma dendritelor este similară somei cu excepţia absenţei complexului Golgi şi a abundenţei microtubulilor. Organitele se reduc până la absenţă spre terminaţii, cu excepţia mitocondriilor care rămân abundente.

**Transportul dendritic** realizează mişcarea cu o viteză intermediară a enzimelor necesare hidrolizei neurotransmiţătorilor la nivelul sinapselor.

**Axonii**

Axonii conduc impulsurile la distanţă de somă către terminaţiile lor, fără diminuarea intensităţii acestora.

Îşi au originea în **conul de emergenţă** sau **coletul**, o regiune specializată a somei, lipsită de RER şi ribozomi. Conul de emergenţă se continuă cu porţiunea iniţială a axonului. Axonul prezintă numeroşi microtubuli, mitocondrii elongate, REN, complex Golgi, corpi multiveziculari, neurofilamente; acestea sunt paralele între ele fiind unite prin mici punţi de

contact realizate de o proteină denumită **dinamină**, cu rolul de a regla diametrul axonului.

Axonii sunt mai subțiri comparativ cu dendritele, mai lungi (până la 1 m) şi prezintă o serie de ramificaţii desprinse în unghiuri drepte din trunchiul principal, **colaterale**, unele din ele având un traseu spre corpul neuronal din care provine axonul, fiind denumite **fibre recurente**.

Capacitatea neuronului de a influența activitatea multor alți neuroni prin sistemul său de colaterale este denumită **divergență**. Datorită posibilității de combinare a colateralelor cu terminațiile axonale pentru a forma un plex în jurul corpului celular al altor neuroni se realizează proprietatea de **convergență**.

Citoplasma axonului este denumită **axoplasmă**.

Membrana plasmatică este denumită **axolemă**.

Terminaţiile axonale sau **telodendronii** sunt ramificaţii fine prin care impulsurile sunt transmise altui neuron sau altui tip de celulă. Ele prezintă extremități globuloase, denumite **butoni terminali**.

**Transportul axonal** reprezintă mişcarea substanţelor, fiind absolut necesar deoarece organitele implicate în sinteze sunt absente în aceste prelungiri. Se cunosc două forme de transport axonal:

- **Anterograd**, de la perikarion la terminaţiile axonale, cu două tipuri:
  - **rapid** pentru organite
  - **lent** pentru citosol
- **Retrograd**, în direcție opusă.

Proteinele, microfilamentele, enzimele (aproximativ 5% din materialele sintetizate în corpul neuronal) sunt transportate printr-un flux lent anterograd (câțiva mm/zi).

Mitocondriile sunt transportate anterograd printr-un flux intermediar sau flux rapid întrerupt.

Substanţele conţinute în vezicole sunt transportate rapid (aproximativ 400 mm/zi) bidirecţional:

- Anterograd se transportă vezicolele golgiene care conţin molecule de membrană, enzime, elemente de citoschelet; **kinezina** furnizează energia necesară pentru glisarea lor de-a lungul microtubulilor; mişcarea este lentă (3 μm/sec) deoarece se realizează prin depolimerizarea terminală însoţită de polimerizarea proximală; Vinblastina, Citochalazina şi Chelatorii de Calciu inhibă polimerizarea microtubulilor şi implicit transportul vezicolelor golgiene.
- Retrograd se transportă diverse materiale către somă pentru re-utilizare, reciclare sau degradare; datorită posibilităţii de a transporta inclusiv materiale preluate prin endocitoză acest tip de transport poate fi nociv, prin preluarea **toxinei tetanice**, **virusului herpetic**, **virusului rabiei**; transportul se realizează cu ajutorul **dineinei**, o proteină cu activitate ATP-azică, care mişcă vezicolele de-a lungul microtubulilor către perikarion.

**Distribuţia neuronilor**

**Substanţa cenuşie** constă din corpurile neuronale, dendritele, partea proximală a axonilor, împreună cu capetele terminale ale axonilor originari în alţi neuroni şi celule neurogliale.

Substanţa cenuşie a măduvei spinale este dispusă sub forma literei "H", în secţiunile transversale, cu un canal mic central, ca un vestigiu al tubului neural, tapetat de celule ependimare. Coarnele dorsale prezintă fibre senzoriale extinse de la ganglionii rădăcinii dorsale şi corpii interneuronilor. Coarnele ventrale conţin fibrele neuronilor motori multipolari, cu dimensiuni mari.

**Cortexul** reprezintă substanţa cenuşie care acoperă substanţa albă în emisferele cerebrale şi cerebelare.

**Nucleii** SNC reprezintă grupe de corpuri neuronale care interferă din punct de vedere funcţional.

**Substanţa albă** este lipsită de corpi neuronali, fiind compusă din axoni înveliţi de mielină (alb strălucitoare în stare proaspătă) şi celule neurogliale.

**Tractele nervoase** reprezintă grupuri funcţionale de fibre nervoase.

**Celulele neurogliale**

Celulele neurogliale sunt de 5-10 ori mai numeroase decât neuronii şi sunt situate în:

- SNC:
  - **Macrogliile**, cu origine în spongioblaste
  - **Microglia**, cu origine în SFM
- Sistemul Nervos Periferic:
  - **celulele Schwann**
  - **celulele satelit**.

**Macrogliile** sunt reprezentate de următorele tipuri de celule:

- **Astrocitele** sunt cele mai mari celule gliale, cu un corp celular rotund-ovalar şi cu multe procese citoplasmatice fine şi ramificate. După localizarea lor, se deosebesc două tipuri de Astrocite:

➢ **Protoplasmatice**, situate în substanţa cenuşie, astfel:
- în imediata vecinătate a unui corp neuronal, **Astrocite satelit**
- Astrocitele **velate** care extind văluri citolplasmatice între corpii neuronali şi alte celule
- pericapilar
- la periferia cortexului, în vecinătatea piei.

Nucleii sunt unici, centrali, mai palizi comparativ cu cei ai altor celule gliale.

Citoplasma conţine incluzii mici de glicogen, lipofuscină.

Citoscheletul este realizat de filamente intermediare care conţin **proteina acidă glio-fibrilară** (gliofilamente de aproximativ 8 nm), mai ales în prelungiri.

Stabilesc între ele şi cu prelungirile axonale neuronale joncţiuni de tip distanţat.

Unele extensii sunt denumite "**picioruşe vasculare**" sau **pedicele**, au o formă aplatizată, învelesc ca un manşon capilarele, lăsând câte un mic spaţiu pericapilar de 50-60 nm, în care pot apare celule fagocitare. În zonele acestea se stabilesc joncţiuni strânse, occludens.

Astrocitele îndeplinesc următoarele funcţii:

- devin aplatizate la periferia cortexului, stabilesc între ele joncţiuni occludens, realizând o lamă citoplasmatică sub pia; aceasta separă complet ţesutul nervos, fiind denumită membrana glio-pială sau **bariera hemato-encefalică**
- umplu spaţiile interneuronale, înconjură aria sinaptică, izolează şi împiedică difuziunea neurotransmiţătorilor
- produc aminoacizi excitatorii (Glu), Noradrenalină, VIP, modulând activitatea sinaptică
- au rol în menţinerea homeostaziei lichidelor extracelulare prin pompe ionice
- realizează digestia parţială a materialelor difuzate din capilare transformându-le în compuşi simpli pentru metabolismul neuronal
- servesc drept sursă energetică datorită glicogenului conţinut; glicogenoliza are loc sub influenţa Noradrenalinei, a VIP, cu eliberarea de glucoză.

➢ **Fibroase**, situate în substanţa albă, cu procese fine, lungi, cu puţine ramificaţii. Ele prezintă un nucleu eucromatic, câteva organite: RER, ribozomi, glicogen, conţin o reţea densă de gliofibrile (**proteină acidă glio-fibrilară**, cu greutate moleculară de 51000 Da) datorită căreia sunt cele mai rigide celule din ţesutul nervos. Stabilesc relaţii cu capilarele şi cu neuronii. În măduvă participă la realizarea **membranei glio-piale**.

- **Oligodendrogliile** realizează o "simbioză" cu neuronii, în sensul că se influenţează reciproc şi sunt necesare supravieţuirii neuronilor.

  Prezintă un nucleu mic, rotund, heterocromatic, câteva procese citoplasmatice scurte, citoplasma este electronodensă, cu ribozomi, mitocondrii numeroase, RER, complex Golgi larg, gliofibrile, microtubuli.

  După localizare se deosebesc două tipuri de Oligodendroglii:
  - Oligodendroglie **satelită**, în substanţa cenuşie
  - Oligodendroglie **interfasciculară**, în substanţa albă.

  Oligodendrogliile parcurg **stadii evolutive** de la celulele de rezervă până la maturare şi activitate, acestea fiind:
  - Oligodendroglia **clară**
  - Oligodendroglia **intermediară**
  - Oligodendroglia **întunecată**.

  Rolul Oligodendrogliilor interfasciculare este de a produce **Mielina** care protejează neuronii în SNC; fiecare Oligodendroglie produce Mielina pentru câţiva axoni, prin creşterea unui lambou în jurul fibrei, nu prin răsucire.
- **Celulele ependimare** nu migrează, rămân pe faţa internă a tubului neural, păstrează morfologia ţesutului epitelial din cursul histogenezei ţesutului nervos, delimitând canalul medular al măduvei spinării şi ventriculii cerebrali. Reprezintă primul tip de celulă glială care apare filogenetic şi se diferenţiază ontogenetic.

  Celulele ependimare realizează un epiteliu simplu cubico-prismatic. Suprafaţa apicală prezintă microvili, cili, într-un strat glicoproteic, denumit glicocalix. Între celule se realizează joncţiuni adherens şi gap. Celulele nu au membrană bazală, polul bazal fiind progresiv efilat, continuându-se cu o prelungire până în plin ţesut nervos.

Procesele citoplasmatice al celulelor ependimare pot realiza o membrană limitantă internă la nivelul suprafeței ventriculare şi o membrană limitantă externă sub pia mater.

Citoplasma conţine mitocondrii, gliofibrile, filamente de vimentină.

Prin endocitoză, celulele ependimare preiau materiale din lichidul cefalo-rahidian (LCR) pe care le digeră, eliminând cataboliţii în ţesutul nervos.

**Tanicitele** sunt celule ependimare care trimit prelungiri foarte lungi în vecinătatea capilarelor şi a corpilor neuronali din hipotalamus. Ele realizează conexiuni între LCR şi capilare, transportând bidirecţional diverse materiale, realizează legătura LCR-neuroni secretori, prin preluarea produşilor de neurosecreţie şi vărsarea lor în LCR.

Celulele ependimare sunt modificate în **ventriculii laterali**, unde pia mater vine în contact direct cu ependimul. Proeminenţele digitiforme din ventriculi, compuse dintr-un miez conjunctivo-vascular pial, acoperit de ependim, realizează **plexurile coroide**, cu o suprafaţă de circa 200 $cm^2$. Fostele celule ependimare formează în aceste zone **epiteliul coroidian**, susţinut de o membrană bazală, fără a mai trimite prelungiri bazale. Celulele coroidiene sunt polarizate, prezintă nuclei unici, sferici, numeroşi microvili, mitocondrii abundente, bastoniforme, REN şi RER slab reprezentat. Aceste celule funcţionează ca celule schimbătoare de ioni: $H^+$ schimbat cu $Na^+$; $Cl^-$ şi $HCO_3^-$ sunt pompate prin polul apical, creînd un gradient osmotic în ventriculi. Sodiul ajuns în interiorul ventriculilor va atrage după sine şi apa, realizându-se astfel **lichidul cefalo-rahidian (LCR)**. LCR reprezintă o soluţie de electroliţi care mai conţine substanţe secretate prin difuziune facilitată: glucoză, aminoacizi din sânge, vitamina C, B, acid folic, foarte mici cantităţi de proteine

şi lipide. LCR prezintă un volum de circa 150 ml, fiind înlocuit de 4-5 ori/zi datorită unui ritm de secreţie de 14-36 ml/oră.

**Microglia** este cea mai mică celulă neuroglială. Originea sa este în Monocitul sanguin, fiind o componentă a SFM. Prezintă un nucleu condensat, elongat, procese numeroase, scurte, ramificate, cu proeminenţe spiniforme.

Funcţiile Microgliilor sunt de fagocitoză, fiind implicate în inflamaţie, reparare; produc proteaze neutre, radicali oxizi, NO, citokine şi pot fi APC.

În **Scleroza multiplă** funcţionalitatea Microgliilor este perturbată.

În **Demenţa din SIDA**, IL-1 şi TNFα stimulează replicarea HIV în Microglii.

**Celulele satelit** reprezintă celule cubico-aplatizate, situate în jurul neuronilor din ganglionii nervoşi, cu microvili îndreptaţi spre corpul neuronal învecinat, cuplate prin joncţiuni, situate pe o membrană bazală şi realizând o capsulă de protecţie corpilor neuronali.

**Pituicitele** sunt celule gliale situate în Neurohipofiză. Sunt mici şă prezintă o formă rotund-ovalară.

**Sinapsele**

Sinapsele reprezintă situs-uri de apoziţie funcţională în care se transmit semnale de la un neuron la altul sau de la un neuron la un alt tip de celulă. Sinapsele pot fi clasificate după mai multe criterii.

După situs-ul contactului sinaptic, se cunosc:

- Sinapse **axo-dendritice**, între un axon şi o dendrită
- Sinapse **axo-axonale**, între coletul şi regiunea preterminală a doi axoni
- Sinapse **axo-somatice**, între un axon şi o somă neuronală
- Sinapse **dendro-dendritice**, între dendrite
- Sinapse **somato-somatice**, între două some neuronale.

După modul de transmitere a semnalelor, deosebim următoarele tipuri:

- Sinapse **chimice**: implică eliberarea unei substanțe chimice, denumită neurotransmițător sau neuromodulator de către celulele presinaptice pentru a genera un potențial de acțiune în celula postsinaptică.

  Reprezintă cele mai obișnuite sinapse inter-neuronale și singurul tip de sinapsă neuro-musculară. Transmiterea semnalului prin această sinapsă este întârziată cu circa 0,5 milisecunde. Acest interval reprezintă timpul necesar excreției și difuziei neurotransmițătorului; sinapsele chimice sunt unidirecționale
- Sinapse **electrice**, care implică deplasarea ionilor de la un neuron la altul via joncțiuni gap, care transmit potențialul de acțiune de la celula presinaptică direct la celula postsinaptică; aceste sinapse sunt mai rare, transmiterea este aproape instantanee și schimburile ionice sunt bidirecționale.

După numărul de contacte realizate, sinapsele pot fi:

- **Unice**
- **Zone sinaptice**, cu multiple contacte, situate la mică distanță.

Sinapsele (fig. 60) prezintă următoarele componente:

**Terminații axonale** variabile ca morfologie în funcție de localizarea contactului sinaptic, deosebindu-se două tipuri:

- **Butoni terminali** sub forma unor expansiuni globuloase localizate doar la capetele terminației axonale
- **Butoni "en passant"** ca expansiuni globuloase de-a lungul terminației axonale, sinapsele putând fi localizate în dreptul fiecărei expansiuni.

**Membrana presinaptică** este reprezentată de axolema îngroșată a neuronului presinaptic; conține canale de $Ca^{2+}$ care reglează intrarea acestui ion în zona terminală axonală.

Membrana prezintă **proeminenţe dense coniforme** legate prin microfilamente de Actină, distanţa dintre centrii lor fiind de circa 80 nm. Între acestea se găsesc **vezicole sinaptice**, considerate drept zone active ale presinapsei. Proeminenţele dense prezintă central aşa numiţii **sinaptopori**, realizând **grila presinaptică**. În repaus vezicolele sinaptice sunt dispersate iar în perioadele de activare vezicolole sunt concentrate pe grilă.

Vezicolele sinaptice sau **sinaptozomii** sunt mici, de 40-60 nm diametru, delimitate de membrane şi tapetate de clatrină. Suprafaţa citoplasmatică a sinaptozomilor conţine fosfoproteine a căror fosforilare este activată de protein-kinaze:

- **sinaptofizina**
- **sinaptobrevina** (**VAMP**-vesicle associated membrane protein)
- **SNAP-25**
- **α-SNAP**
- **β-SNAP**
- **rab 3A**
- **sinaptotagmina**.

La acestea se adaugă :

- **Sinapsina I, II**, proteine asociate membranelor sinaptozomilor
- **Sintaxina-B**, **neurexina**, proteine situate la nivelul zonei active a membranei plasmatice.

După neurotransmiţătorii conţinuţi, vezicolele pot prezenta următorele aspecte:

- Mici, sferice (**S**), electronotransparente, conţinând Acetilcolină
- Mici, alungite, aplatizate (**F** -"flat"), electronotransparente, inhibitorii
- **Mici**, **electronodense**, cu un conţinut **granular**, conţinând catecolamine
- **Mari**, cu diametrul în jur de 70 nm, **electronodense**, dispuse la nivelul feţelor laterale.

**Membrana postsinaptică** este reprezentată de membrana plasmatică îngroşată a neuronului sau altui tip de celulă ţintă care primeşte impulsul; poartă şi denumirea de lacis funcţional postsinaptic.

Membrana postsinaptică prezintă **receptori** pentru neuromediatori care sunt endocitaţi, resintetizaţi şi reexprimaţi la suprafaţă. Deasemenea la acest nivel se găsesc enzime hidrolitice:

- **Acetilcolinesteraza**
- **MAO** (monoamin-oxidază)
- **COMT** (catecol-oxi-metil-transferază).

**Fanta sinaptică** este reprezentată de un spaţiu îngust, de 12-30 nm situat între membranele pre- şi postsinaptice; conţine un material glicoproteic dens, fin granular, fără filamente. Neurotransmiţătorii difuzează de-a lungul fantei sinaptice prin exocitoză.

**Neurotransmiţătorii** sunt produşi, stocaţi şi eliberaţi de către neuronii presinaptici, difuzează de-a lungul fantei sinaptice şi se cuplează la receptorii din membrana postsinaptică, determinând generarea unui scurt potenţial de acţiune (2-20 msec.). Influxul de $Na^+$ determină realizarea unei sinapse excitatorii iar influxul de $Cl^-$ determină o sinapsă inhibitorie.

Excesul membranar colectat în regiunea presinaptică este reciclat prin endocitoză şi stocat în rezervorul membranar.

**Neurotransmiţătorii "tradiţionali"** sunt reprezentaţi de:

- **Acetilcolina** este eliberată la nivelul joncţiunilor mio-neuronale, sinapselor parasimpatice şi a sinapselor simpatice preganglionare. Funcţiile îndeplinite sunt de activare a muşchiului scheletal, a nervilor autonomi, a substanţei cerebrale; receptorii pentru Acetilcolină reprezintă aproximativ 2% din suprafaţa membranei postsinaptice, fiind compuşi din 5-6 unităţi polipeptidice

dispuse în rozetă, de tip proteine-canal ionic ligand-dependente, cu un por central de 1,5 nm.

- **Monoamine (catecolamine):**
  - **Dopamina**
  - **Noradrenalina** este localizată la nivelul sinapselor simpatice postganglionare.
  - **Adrenalina**
- **Serotonina**
- **Histamina.**

**Purinele** sunt reprezentate de:

- **ATP**
- **Adenozină.**

**Acizii aminați** cuprind:

- **Acidul glutamic** este localizat la nivelul SNC, a sinapselor senzoriale, la nivelul cortexului, exercitând un efect stimulator.
- **Aspartatul** este localizat în SNC şi are un efect excitator.
- **GABA (acid γ-aminobutiric)** este localizat în SNC, având o funcţie analgezică.
- **Glicina** este localizată în sinapsele de la nivelul măduvei spinării, exercitând o funcţie inhibitorie.

**Neuropeptidele** cuprind următorii **neuromodulatori**:

- **Opioide:**
  - **Pro-opiomelanocortina** (POMC) din care derivă peptidele:
    - **ACTH**
    - **β-LPH (lipotropina)**
    - **β-endorfina**
- **non-opioide:**
  - **oxitocina**
  - **vasopresina**
  - **neurokinine:**
    - **Substanţa P**
    - **Neurokinina A**

- **Neurokinina B**
- **Neuropeptidul K**
- **Neuropeptidul γ**

➢ **Endoteline**
➢ **VIP**
➢ **Somatostatin**
➢ **Neuropeptidul Y**
➢ **Peptidul corelat genetic la Calcitonină (CGRP)**
➢ **Bradikinina**
➢ **Colecistokinina**
➢ **Galanina.**

**Monoxidul de azot (NO)** este considerat deasemenea un neurotransmițător.

Nu există sinapse pure şi nu există vezicole care să conțină un singur neurotransmițător.

**Fibrele nervoase**

Fibrele nervoase reprezintă axoni individuali înveliți într-o teacă de mielină sau de celule Schwann în SN periferic, respectiv de Oligodendroglii în SNC.

Fibrele nervoase pot fi clasificate după diametrul lor în:

- **Tipul A**, fibre mari, prezintă o conducere cu viteza de 15-120 m/sec (fibre scheleto-motorii şi majoritatea fibrelor somato-senzitive)
- **Tipul B**, conduc impulsurile cu viteza de 3-15 m/sec (fibre aferente autonome şi viscerale)
- **Tipul C**, mici, amielinice, cele mai numeroase, conduc cu viteza de 0,5-2 m/sec (visceromotorii şi senzoriale care transmit senzația de durere).

Fibrele **somato-senzoriale** pot fi, în ordinea descrescătoare a vitezei de conducere, de la I la IV, din care:

- **Tipul Ia** au originea în fusul neuro-muscular, fiind cele mai groase fibre de tip A
- **Tipurile Ib, II, III** corespund celorlalte fibre ale tipului A

- **Tipul IV** conduc senzația de durere, corespund tipului C și se găsesc în rădăcinile posterioare.

După relația cu celulele neurogliale care produc tecile de Mielină se deosebesc următoarele tipuri de fibre nervoase:

- Fibre **mielinice** monoaxonale în SN periferic sau cu câte un lambou la mai multe fibre nervoase în SNC-fig.61
- Fibre **amielinice** în SN vegetativ, mai ales poliaxonale (mai mulți axoni sunt găzduiți în depresiuni ale celulei Schwann, fără posibilitatea înrulării acesteia)-fig.62
- Fibre **nude**, în scoarța cerebrală, scurte și subțiri.

**Teaca de mielină**

Teaca de mielină este produsă de oligodendroglii în SNC și de celulele Schwann în SN periferic.

Mielina constă în câteva straturi de membrană plasmatică a unei oligodendroglii sau celule Schwann înrulate în jurul unui axon.

Teaca de mielină este întreruptă de spații denumite **noduri Ranvier** (fig. 63). Colateralele pornesc din dreptul nodurilor Ranvier.

Segmentele delimitate de noduri Ranvier succesive, realizate de câte o singură celulă Schwann și înrulările sale în jurul axonului, se denumesc **segmente internodale**. Segmentele internodale prezintă o mărime variabilă (de la 200 μm până la peste 1000 μm), proporțională cu grosimea axonului și având tendința de a diminua spre capetele terminale axonale.

Teaca prezintă o grosime constantă de-a lungul axonului, crescând odată cu creșterea diametrului axonului.

În tehnicile uzuale, mielina nu este evidentă, observându-se doar o rețea de aspect spumos constituită din **neurokeratină**. Tehnica cu **tetraoxid de osmiu** prezervă și colorează mielina în negru. În incidență longitudinală apare ca un inel în jurul axonului.

Din punct de vedere biochimic, este alcătuită din **colesterol, fosfolipide, sulfatide, acizi graşi** cu lanţuri lungi, **galactocerebrozide, proteine complexe (proteo-lipidică şi bazică mielinică).**

**Incizurile Schmidt-Lanterman**, observabile sub forma unor discontinuităţi coniforme, oblice ale tecii de mielină se datorează prezenţei unor resturi de citoplasmă, inclusiv de citoschelet ale celulei Schwann în interiorul mielinei. Incizurile cresc numeric cu vârsta.

**Etapele mielinizării**, observate la nervii în curs de dezvoltare, sunt:

- Extensii citoplasmatice ale celulei Schwann înconjură circumferenţial axonul cu formarea a două membrane paralele extinse de la nivelul axonului spre suprafaţa externă a celulei Schwann- **mezaxoni**
- Înconjurarea axonului de un lambou de celulă Schwann, cu **eliminarea progresivă a citoplasmei** situate în interiorul său
- Amplificarea cantităţii totale de membrană prin adăugarea de noi constituenţi membranari determină realizarea a peste **50 de spirale de lamele membranare** în jurul axonului.

Oligodendrogliile pot produce mielina nu doar în jurul unui axon , ca celula Schwann, ci în jurul a 10-60 de axoni.

ME evidenţează aspectul caracteristic de benzi clare şi întunecate realizând unităţi repetitive la 12 nm:

- **Linii dense majore**, cu o grosime de circa 3 nm, care reprezintă fuzionarea suprafeţelor citoplasmatice ale membranei plasmatice a celulei Schwann sau oligodendrogliei
- **Linii intraperiodice** sau **linii dense minore** care reprezintă contacte strânse, fără fuziune între suprafeţele externe ale celulelor Schwann sau ale oligodendrogliilor adiacente
- **Gap intraperiodic** format de un spaţiu extrem de redus (2 nm) situat între feţele externe ale membranelor.

**Nodurile Ranvier** reprezintă regiuni de-a lungul axonului fără mielină, reprezentând discontinuităţi între celulele Schwann adiacente sau între Oligodendrogliile adiacente; axolema este în această zonă în contact direct cu substanţele extracelulare.

În SN periferic, la nivelul nodurilor, axonul e acoperit de celula Schwann.

În SNC, la nivelul nodurilor, axonul nu este obligatoriu acoperit de Oligodendroglie.

Axolema conţine în dreptul nodurilor canale numeroase de $Na^+$, prezintă electronodensitate iar în zona paranodală, citoplasma este legată prin **ankirină** la citoschelet.

**Teaca celulelor Schwann** este alcătuită dintr-o succesiune de celule de acest tip, fiecare acoperind 30-40 μm. Faţa lor internă este continuă cu teaca de mielină. Citoplasma prezintă un aparat Golgi redus şi câteva mitocondrii, nucleii alungiţi fiind dispuşi în şirag. Faţa externă prezintă o plasmalemă acoperită de o membrană de tipul membranelor bazale, în continuare cu cea a celulei vecine. Citoplasmele celulelor adiacente se interdigitează.

**Endonervul** sau **teaca Henle** înconjură lamina bazală a celulelor Schwann şi este absentă în SNC. Endonervul este compus din ţesut conjunctiv lax, cu fibrile de Colagen mai concentrate intern, extern şi perivascular, Fibroblaste, Macrofage fixe, capilare, Mastocite pericapilare şi fluid extracelular. La capetele axonale rămâne doar o reţea de fibre reticulare.

**Perinervul** înconjură fascicolele de fibre nervoase. Perinervul este mai dens decât endonervul, conţinând câteva straturi de celule aplatizate asemănătoare Fibroblastelor solidarizate intern şi extern de câte o lamină bazală, interdigitate şi ferm joncţionate, denumite **celule lamelare**. Aceste celule realizează o barieră semnificativă în scopul protecţiei împotriva particolelor străine şi a toxinelor. În cazul

fascicolelor mai groase, între straturile de celule se găsesc fibre de Colagen dispuse longitudinal şi rare fibre elastice.

**Epinervul** solidarizează fascicolele într-un nerv periferic mare. Epinervul este compus din ţesut conjunctiv dens semiordonat abundent, în care predomină fibrele de Colagen cu dispoziţie longitudinală, fibre groase elastice, Fibroblaste, celule adipoase ocazionale, arteriole, venule şi Mastocite asociate. Rolul său este de a împiedica mişcările bruşte de întindere. Este continuu cu dura mater la capetele proximale ale nervilor cranieni şi spinali.

**Sistemul nervos somatic şi autonom**

Sistemul nervos somatic şi autonom reprezintă concepte funcţionale, corespunzătoare tuturor elementelor neurale implicate în transmiterea impulsurillor de la SNC la componentele somatice şi respectiv viscerale.

**SN somatic** este compus din fibre senzoriale care aduc informaţii către SNC şi fibre motorii care inervează muşchiul scheletal voluntar.

**SN autonom** sau **vegetativ** este alcătuit din fibre motorii care controlează şi reglează muşchiul neted, muşchiul cardiac şi unele glande. Acest sistem stabileşte şi menţine homeostazia funcţiilor viscerale. Este împărţit anatomo-funcţional în două componente cu funcţie antagonică într-un organ:

- **Sistemul simpatic**, a cărui neurotransmiţător este **Noradrenalina**
- **Sistemul parasimpatic** a cărui neurotransmiţător este **Acetilcolina**.

Lanţurile nervoase autonome se realizează astfel:

- Corpii neuronilor preganglionari sunt localizaţi în SNC şi se extind prin fibrele preganglionare (axoni) către un ganglion autonom, localizat înafara SNC

- Fibrele preganglionare realizează sinapse în ganglioni cu neuronii postganglionari
- Fibrele postganglionare părăsesc ganglionul şi se termină în organele efectorii (muşchi neted, muşchi cardiac, glande).

**Sistemul simpatic (toraco-lombar)**

Corpii celulelor preganglionare sunt localizaţi în regiunea toracică şi primele două segmente lombare ale măduvei spinale. Funcţiile acestui sistem sunt: vasoconstricţie şi în general pregătesc organismul pentru reacţii de luptă sau apărare prin creşterea ritmului cardiac, a respiraţiei, a presiunii sanguine, a fluxului către muşchiul scheletal, dilataţia pupilară şi reducerea funcţiilor viscerale.

**Sistemul parasimpatic (craniosacrat)**

Corpii celulelor preganglionare din sistemul parasimpatic sunt localizaţi în anumiţi nuclei ai nervilor cranieni, în substanţa cerebrală şi în câteva segmente sacrate ale măduvei spinale. Funcţiile îndeplinite de acest sistem sunt: stimularea secreţiei (secretomotorii), pregătirea organismului pentru repaus sau digestie prin scăderea ritmului cardiac, a respiraţiei, a presiunii sanguine, contracţia pupilelor şi amplificarea funcţiilor viscerale.

**Ganglionii nervoşi**

Ganglionii nervoşi reprezintă agregări încapsulate de corpuri neuronale, localizate înafara SNC.

**Ganglionii SN autonom** sunt motori, axonii neuronilor preganglionari realizează sinapse cu cei postganglionari. Se deosebesc două tipuri:

- **Ganglionii simpatici laterovertebrali** sunt investiţi cu o capsulă de ţesut conjunctiv dens semiordonat şi conţin o stromă conjunctivă laxă în care sunt dispuşi **neuroni multipolari** de talie medie, cu rare **celule satelit** şi terminaţii nervoase printre corpii neuronali. Corpii neuronali

sunt distribuiți omogen, pot prezenta 1-2 nuclei, frecvente incluzii de lipofuscină, corpii Nissl în cantitate redusă, corpi cristalini, vezicole cu miez dens, elemente de citoschelet. În cadrul ganglionilor simpatici se realizează circa 200 de sinapse între fibrele preganglionare colinergice şi cele postganglionare colinergice şi adrenergice. Fibrele postganglionare se îndreaptă spre organele țintă: mușchi neted, glande exocrine

Alături de neuronii de talie medie se găsesc nişte neuroni de talie redusă care pot fi evidențiați prin impregnarea cu săruri metalice de Crom, fiind denumiți **celule cromafine**. Deasemenea prezintă autofluorescență intensă. Aceştă neuroni conțin vezicole cu neuromodulatori, funcționând ca celule neuroendocrine. Axonii lor sunt scurți şi în mod frecvent realizează contacte cu vasele capilare din stromă, unde îşi elimină conținutul granulelor.

- **Ganglionii parasimpatici intramurali** sau **microganglionii** sunt localizați în pereții organelor, fără o capsulă bine delimitată, cu rare celule satelit în jurul neuronilor multipolari. Corpii neuronali prezintă tendința de a se grupa spre un pol al microganglionului, restul fiind ocupat de terminațiile nervoase. Aceşti ganglioni sunt situați într-o arie cu țesut conjunctiv, cum ar fi cea situată între păturile muscularei tubului digestiv.

**Boala Hirschprung (Megacolon congenital)** este caracterizată printr-o anomalie a organogenezei, prin care celulele cu origine în crestele neurale nu migrează în peretele intestinal, plexul Auerbach lipsind. Se manifestă prin pierderea funcțiilor motorii ale intestinului, cu dilatarea sa.

**Ganglionii craniospinali** sunt senzitivi, asociați majorității nervilor cranieni şi rădăcinii dorsale a nervilor spinali (ganglionii rădăcinii dorsale). Aceştia nu prezintă sinapse, conțin corpii celulari ai neuronilor senzoriali,

pseudounipolari şi transmit semnale senzoriale de la receptorii din SNC.

**Ganglionii spinali** prezintă la exterior o capsulă conjunctivă fibroasă şi în interior o stromă conjunctivă laxă. Parenchimul este organizat într-o zonă centrală sau medulară care conţine fascicole de fibre nervoase şi la periferie o zonă corticală care conţine corpii neuronali.

Neuronii sunt de trei tipuri:

- **Mari**, de aproximativ 100 μm diametru, cu prelungiri lungi răsucite glomerular în jurul somei
- **Medii**, aglomerulaţi, cu sau fără mielină
- **Mici**, cu diametrul de maxim 30 μm, cu prelungiri amielinice, putând produce neuromediatori (Somatostatin, Substanţa P, GABA).

Axonii trimit ramuri ascendente spre bulb şi ramuri descendente. Influxul nervos nu ajunge la corpul neuronal, ci transmisia are loc direct Dendrită-Axon, corpul având doar un rol trofic. Nu se stabilesc sinapse la acest nivel.

**Histo-fiziologia ţesutului nervos**

**Potenţialul membranar de repaus** este prezent de-a lungul membranei plasmatice a tuturor celulelor, fiind stabilit şi menţinut mai ales de canalele de scurgere a $K^+$ şi într-o măsură mai redusă de pompele $Na^+$-$K^+$ (transportă activ 3 $Na^+$ în exteriorul celulei în schimbul a 2 $K^+$). Valoarea sa este de –70 mV şi apare când nu există o mişcare netă a ionilor de $K^+$, sarcina pozitivă externă contrabalansând difuziunea ionilor de $K^+$.

**Potenţialul de acţiune** reprezintă activitatea electrică care apare în neuron, ca un impuls propagat de-a lungul axonului, caracterizat prin deplasarea sarcinilor negative de-a lungul exteriorului unui axon; reprezintă un eveniment de tipul "totul sau nimic", cu o amplitudine şi durată constante. Valoarea sa este de +60 mV.

Generarea potențialului de acțiune este declanșată de un stimul excitator care depolarizează parțial membrana plasmatică într-un neuron postsinaptic (diferența de potențial este mai puțin negativă). Când potențialul de membrană atinge un prag critic, canalele ionice de $Na^+$ din membrană se deschid, cu intrarea $Na^+$ în celulă. Influxul de $Na^+$ restaurează potențialul de repaus în aria învecinată, până când $Na^+$ intracelular devine aproximativ egal cu cel extra-celular.

Canalele de $Na^+$ se închid spontan și sunt inactive 1-2 milisec. (**perioada refractară**).

Deschiderea canalelor ionice de $K^+$ este declanșată tot de depolarizare; ele rămân deschise o perioadă mai îndelungată decât cele de $Na^+$, astfel încât ieșirea $K^+$, în timpul perioadei refractare determină repolarizarea membranei către potențialul de repaus. Pompele ATP-azice $Na^+$-$K^+$ determină ieșirea $Na^+$ la schimb cu $K^+$. Canalele ionice se întorc la starea normală, celula fiind gata să răspundă la un nou stimul.

**Propagarea potențialului de acțiune** sau **conductibilitatea** se realizează datorită difuzării longitudinale a ionilor de $Na^+$ (care intră în celulă la situsul inițial de excitație) către terminațiile axonale (**răspândire ortodromică**), determinând depolarizarea regiunii membranare adiacente și generarea unui nou potențial de acțiune, la acest nivel.

Propagarea nu rezultă din difuziunea $Na^+$ către somă (**răspândire antidromică**) pentru că, în această regiune, canalele de $Na^+$ sunt inactivate.

Potențialul de acțiune se propagă cel mai rapid în fibrele mielinice, conducerea fiind saltatorie, potențialul de acțiune sărind de la un nod Ranvier la altul.

După viteza de conducere a potențialului de acțiune, se deosebesc trei tipuri de fibre nervoase:

- **A**, cele mai rapide, viteza de conducere fiind de 100 m/sec, când segmentele internodale sunt lungi și groase

- **B**, cu o viteză medie a conducerii (14 m/sec), când segmentele internodale sunt scurte şi subţiri
- **C**, cu o viteză lentă, mai redusă de 2 m/sec.

**Meningele**

Meningele (fig. 64) reprezintă termenul cu care sunt denumite învelişurile membranoase ale encefalului şi măduvei spinale, formate din ţesut conjunctiv, cu origine în mezenchim.

**Dura mater** sau **Pahimeningele** sau **Meningele dur** este compusă din ţesut conjunctiv dens, continuu cu periostul. În special la nivelul scizurilor, nu se mai produce fuziunea cu periostul, creîndu-se spaţii reale tapetate de epiteliu simplu pavimentos, de tip endoteliu. Aceste spaţii conduc sângele provenit din irigarea encefalului şi se denumesc **Sinusuri.**

Dura mater care înconjură măduva spinală e separată de periostul vertebral prin **spaţiul epidural.** Acest spaţiu conţine ţesut conjunctiv lax, în care se găsesc numeroase vene cu pereţi subţiri.realizând **plexul venos epidural** şi ţesut adipos. Stratul intern este conectat lateral la măduva spinală prin ligamentele denticulate.

Dura mater conţine fibre de Colagen cu orientare longitudinală, Fibroblaste elongate şi fibre elastice, în special la nivel cerebral.

Dura mater este separată de arahnoidă printr-un spaţiu virtual **subdural**; acest spaţiu devine evident doar în situaţii patologice, în cazul traumatismelor craniene, prin apariţia **hematomului subdural.** Se deosebesc două straturi ale durei:

- **Dura periostală** care fuzionează cu periostul, cu excepţia suturilor craniene şi este bogată în celule, vase sanguine şi mănunchiuri distincte de fibre de Colagen
- **Dura meningeală** alcătuită din fibre fine care prezintă o orientare diferită faţă de cele ale stratului extern, cu Fibroblaste mai bazofile, cu nuclei mai condensaţi, cu procese elongate şi mici vase sanguine.

Suprafața internă și externă sunt tapetate la nivelul măduvei de epiteliu simplu pavimentos de origine mezenchimală. Stratul intern prezintă celule de origine Fibroblastică interdigitate, cu numeroși desmozomi, joncțiuni gap, cu o cantitate minimă de material extra-celular amorf, fără fibre, denumit **stratul celulelor bordante**. În zona situată între stratul celulelor bordante și dura meningeală se găsește un material amorf intercelular asociat cu fibrile de Colagen.

**Arahnoida** formează împreună cu Pia mater un strat denumit **Pia-arahnoida** sau **Leptomeningele** sau **Meningele moale.**

Arahnoida reprezintă un strat în contact cu dura mater, compus din țesut conjunctiv fără vase; suprafețele sale sunt tapetate de epiteliu simplu pavimentos. Prezintă un sistem de **trabecule** interconectate cu pia mater, formând **spații subarahnoidiene** între ele, conținutul lor fiind reprezentat de LCR.

Spațiile subarahnoidiene sunt mai largi de-a lungul măduvei spinării și la nivel cerebral, în locurile unde trabeculele sunt puține sau absente, formând **cisterne**. Cea mai largă, **cisterna magna**, se găsește sub marginea posterioară a cerebelului, comunicând cu ventricolul IV prin **orificiul central Magendie** și **orificiile laterale Luschka**.

Epiteliul extern formează **bariera arahnoidiană**, cu un material extra-celular aproape absent, joncționate prin desmozomi numeroși și joncțiuni strânse, pe o lamină bazală fină. Epiteliul intern prezintă un **strat trabecular** și **un strat arahnoidian**. Celulele trabeculare arahnoidiene reprezintă Fibroblaste modificate joncționate prin desmozomi și gap.

Arahnoida este complet separată de spațiul subdural.

Arahnoida prezintă niște protruzii spre dura mater care se termină în sinusurile venoase, denumite **vili arahnoidieni.** Funcția acestora este de a resorbi LCR. Odată cu vârsta se

lărgesc şi pe suprafaţa lor pot apare proeminenţe albicioase calcifiate, denumite **corpusculii Pachioni**.

**Pia mater** urmăreşte neregularităţile suprafeţei creierului, fiind reprezentată de un ţesut conjunctiv lax, cu multe vase sanguine, înconjurate de Macrofage încărcate cu pigment feric, Mastocite şi Limfocite. Între pia mater şi elementele nervoase se realizează un strat de procese neurogliale aderent la pia mater, **membrana pio-glială**.

Vasele din SNC sunt tapetate de pia mater, realizând mici spaţii perivasculare, **spaţiile Virchoff-Robin**, până la nivelul capilarelor.

LCR scaldă şi nutreşte encefalul, măduva spinală, realizând concomitent o "pernă amortizoare", în scopul preluării şocurilor. Circulă din ventriculii laterali prin orificiile Monroe spre ventriculul IV şi, de aici, prin orificiile Luschka şi Magendie ajunge în spaţiul subarahnoidian. LCR este reabsorbit de vilii arahnoidieni, care îl transportă către sinusul sagital superior. Perturbările circulaţiei LCR sau blocarea resorbţiei sale determină apariţia **Hipertensiunii intracraniene** şi a **Hidrocefaliei**.

Meningele prezintă o inervaţie bogată, cu plexuri în adventicea vaselor din pia mater şi din plexurile coroide.

**Bariera hemato-encefalică**

Bariera hemato-encefalică reprezintă interfaţa selectivă dintre sânge şi SNC. Bariera este compusă din endoteliul capilar cu joncţiuni strânse, întărit de un strat realizat de prelungirile astrocitare care le înconjură. Deşi bariera se opune modificărilor bruşte ale concentraţiei ionilor din SNC, permite trecerea nutrimentelor şi a hormonilor, prin difuziune facilitată pentru Glucoză, aminoacizi, Transferină, Insulină.

În terapie, în scopul penetrării barierei de către anumite medicamente este necesară deschiderea joncţiunilor. În acest scop se administrează o soluţie hipertonă de Manitol. O altă abordare o constituie cuplarea medicamentului la anticorpii

anti-receptori pentru transferină, folosind un sistem de transport endotelial deja existent.

**Degenerarea şi regenerarea ţesutului nervos**

Moartea neuronilor apare ca rezultat al distrugerilor sau bolilor care afectează soma. Acestea se soldează cu degenerarea şi pierderea permanentă a ţesutului nervos deoarece **neuronii SNC nu se pot divide**. În SNC, pierderea neuronilor poate fi urmată de o proliferare a neurogliei care umple spaţiile rămase.

Trans-secţionarea axonilor (fig. 65) duce după aproximativ o zi, atingând maximum la 2 săptămâni, la apariţia unor modificări somatice descrise de Nissl în 1892: **cromatoliză retrogradă** (ruperea corpilor Nissl cu dispariţia bazofiliei citoplasmatice), creşterea volumului somei şi mobilizarea nucleului spre periferie. Modificări similare pot apare în infecţii sau boli degenerative ale sistemului nervos, cum ar fi **Poliomielita** şi **Atrofia musculară progresivă**.

Degenerarea segmentului axonal distal, atât a axonului, cât şi a tecii de mielină (mai întâi sub forma unor lamele concentrice apoi a unor picături lipidice), a fost denumită tradiţional **Degenerare Walleriană**, după fizicianul Augustus Waller care a descris-o în 1850.

În 24-48 de ore, mitocondriile axonale se lărgesc, agregă, neurofilamentele se rup, axonul căpătând un aspect globulos. Aceste procese sunt însoţite de separarea de somă, cu îndepărtarea resturilor de către Macrofage.

Celulele Schwann proliferează, formând un strat celular solid, sub formă de coloană, ataşată la celulele efectoare, denumit "**banda lui Bungner**".

Regenerarea segmentului axonal se realizează prin creşterea capătului distal viabil, cu 0,5-4 mm/zi, progresiv, spre coloanele de celule Schwann; regenerarea este reuşită dacă

axonul regenerat penetrează coloana de celule Schwann şi restabileşte contactul cu celula efectoare, datorită capacităţii de sinteză a proteinelor de structură.

Dacă axonul regenerat nu prezintă traiectoria corectă, regenerarea eşuează, formându-se un **nevrom**. Acesta conţine axonul regenerat dar cu traiect neregulat, glomerulat.

# BIBLIOGRAFIE


1. **Amălinei C.**, Balan R.,, Cotuțiu C.; ***Histology-microscopic diagnosis of organs***, Ed. Cantes, Iaşi, România, 2000.
2. Bădescu A., Căruntu I., **Amălinei C.**, Floarea-Strat A., Adomnicăi M.; ***Țesuturi normale-curs de Histologie***, Ed. Graphix, Iaşi, România, 1994.
3. Băniță M., Pisoschi C., Mogoantă L.; *Immunohistochemical evaluation of two molecules from tight junctions during the evolution of normal human placenta*; J Med Biochem, 3 (1); 65-72, 1999.
4. Burkitt H. G., Young B., Heath J. W., Deakin P. J.; ***Wheater's Functional Histology-a text and atlas***, Ed. Churchilll Livingstone, New York, U.S.A., 1995.
5. Căruntu I. D., Cotuțiu C.; ***Histologie specială-ghid pentru lucrări practice***, Ed. Apollonia, Iaşi, 1998.
6. Dara E., Walker-Combrouze F., Benifla J. L., Henin D., Feldmann G., Madelenat P., Scoazec J. Y; *E-cadherin and CD44 expression in cervical intraepithelial neoplasia, comparison between HIV-positive and HIV-negative women and correlation with HPV status*; Gynecol Oncol, 76; 56-62, 2000.
7. Dobson H., Pignatelli M., Hopward D., D'Arrigo C.; *Cell adhesion molecules in oesophageal epithelium*; Gut, 35: 1343-1347, 1994.
8. Fawcett D. W., Bloom W.; ***A textbook of Histology***, Ed. Chapman & Hall, New York, U.S.A., 1994.
9. Gartner P. L., Hiatt L. J., Strum M. J.; ***Cell Biology and Histology***, Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1998.
10. Gonzalez M. A., Pincher S. E., Wencyk P. M., Bell J. A., Elston C. W., Nicholson R. I., Robertson J. F. R., Blamey R. W., Ellis I. O.; *An immunohistochemical examination of the expression of E-cadherin, $\alpha_2$- and $\beta_1$-integrins in invasive breast cancer*; J Pathol, 187; 523-529, 1999.
11. Grimaud J. A.; *Electron microscopy in the diagnosis of inherited connective tissue diseases*; Revista española de Patología, 32 (3): 457, 1999.

12. Harris G. B., Rodriguez Bermejo J. C., Castillo Suarez M.; *Different frequency of cilia with transposition in human nasal and bronchial mucosa. A case of aquired ciliary dyskinesia*; Virchows Arch, 437; 325-330, 2000.
13. Ioachim E., Assimakoupoulos D., Goussia a.C., Peschos D., Skevas A., Agnantis N. J.; *Glycoprotein CD44 expression in benign, premalignant and malignant epithelial lesions of the larynx; an immunohistochemical study in cluding correlation with Rb, p53, Ki-67 and PCNA*; Histol Histopathol, 14: 1113-1118, 1999.
14. Junqueira L. C., Carneiro J., Kelley O. R.; ***Basic Histology***, Ed. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, U.S.A., 1995.
15. Koutselini H., Gogas H., Kandaraki Ch., Gogas J.; *Relationships of epidermal growth factor receptor (EGFR), proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and vimentin expression and various prognostic factors in breast cancer patients*; Cytopathology, 6 (1): 14-22, 1995.
16. Poirier J., Ribadeau-Dumas J. L., Catala M., Gherardi R. K., Bernaudin J. F.; ***Histologie moléculaire***, Ed. Masson, Paris, France, 1997.
17. Reynolds A., Daniel J., McCrea P., Wheelock M., Wu J., Zhang Z.; *Identification of a new catenin: the tyrosine kinase substrate p120cas associates with E-cadherin complexes*; Mol Cell Biol, 14: 8333-8342, 1994.
18. Ross H. M., Romrell J. L., Kaye J. G.; ***Histology-a text and atlas***, Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1995.
19. Sharma B., Handler M., Eichstetter I., Whitelock J. M., Nugent M. A., Iozzo R. V.; *Antisense targeting of perlecan blocks tumor growth and angiogenesis in vivo*; J Clin Invest, 102: 1599-1608, 1998.
20. Shibamoto S., Hayakawa M., Takeuchi K., Hori T., Miyazawa K., Kitamura N., Johnson K. R., Wheelock M. J., Mayatsuyoshi N., Takeichi M., Ito F.; *Association of p120, a thyrosin kinase substrate with E-cadherin/catenin complexes*; J Cell Biol, 128: 949-957, 1995.

# CUPRINS


Introducere ..... 3

Țesutul epitelial ..... 4

Țesutul epitelial de tapetare ..... 5

Țesutul epitelial glandular ..... 19

Țesutul conjunctiv ..... 32

Varietăți de țesut conjunctiv ..... 58

Țesutul cartilaginos ..... 68

Țesutul osos ..... 76

Sângele ..... 96

Țesutul muscular ..... 120

Țesutul muscular striat scheletal ..... 121

Țesutul muscular striat cardiac ..... 134

Țesutul muscular neted visceral ..... 141

Țesutul nervos ..... 154

Meningele ..... 181

Bibliografie ..... 186

Figuri ..... 189

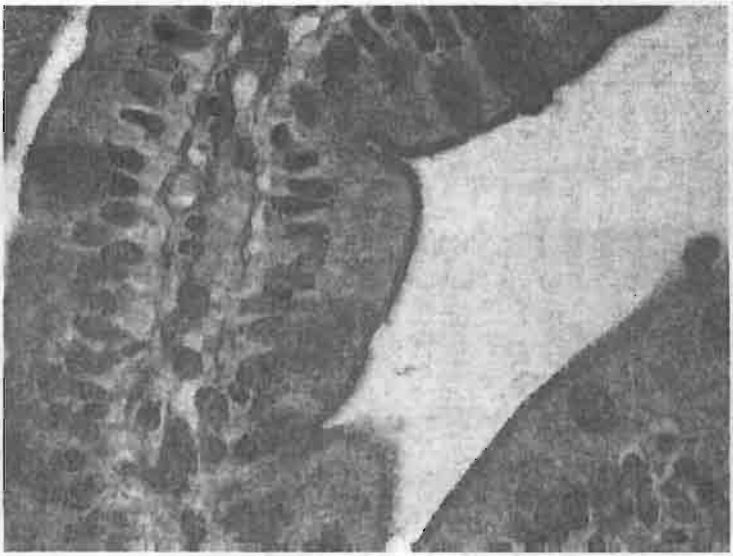


Fig. 1. Epiteliul intestinal

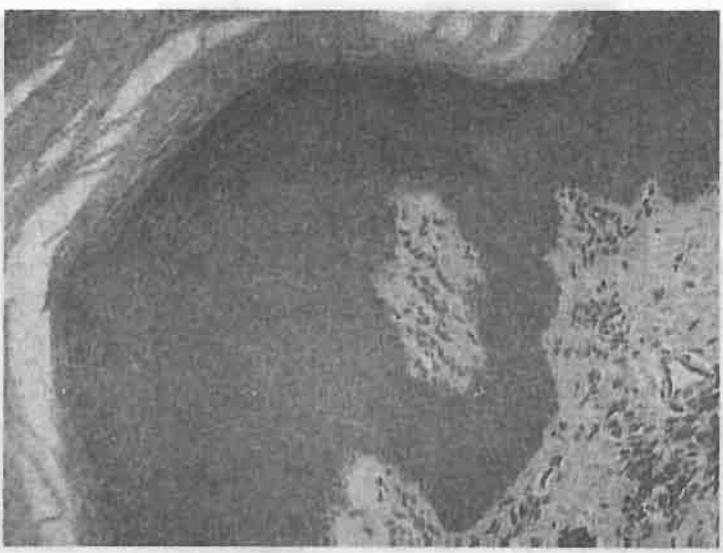


Fig. 2. Epidermul gros

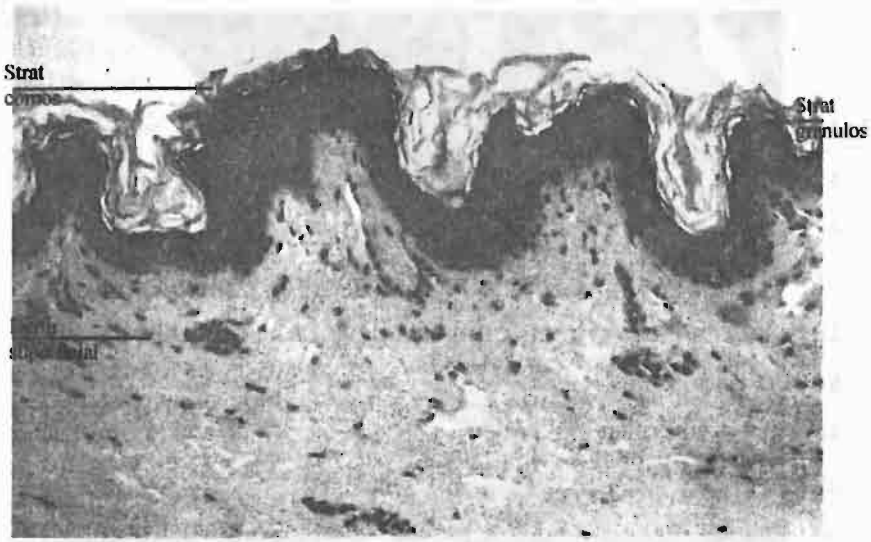



Fig. 3. Epidermul subțire - piele

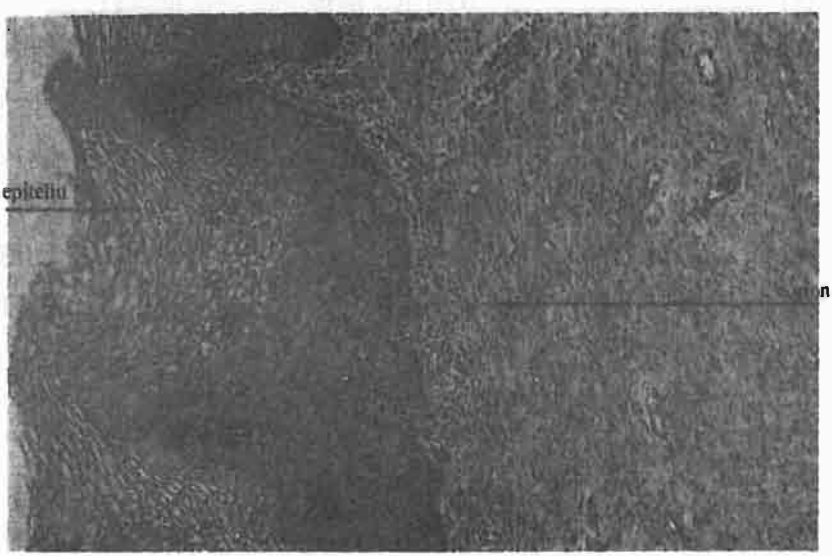



Fig. 4. Epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat

Fig. 5. Glanda sudoripară

Fig. 6. Traheea – ME

Fig. 7. Uroteliul

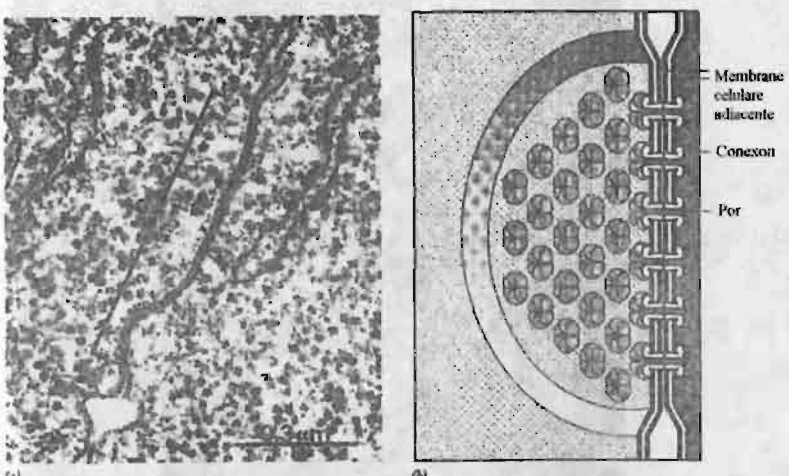



Fig. 9. Nexus

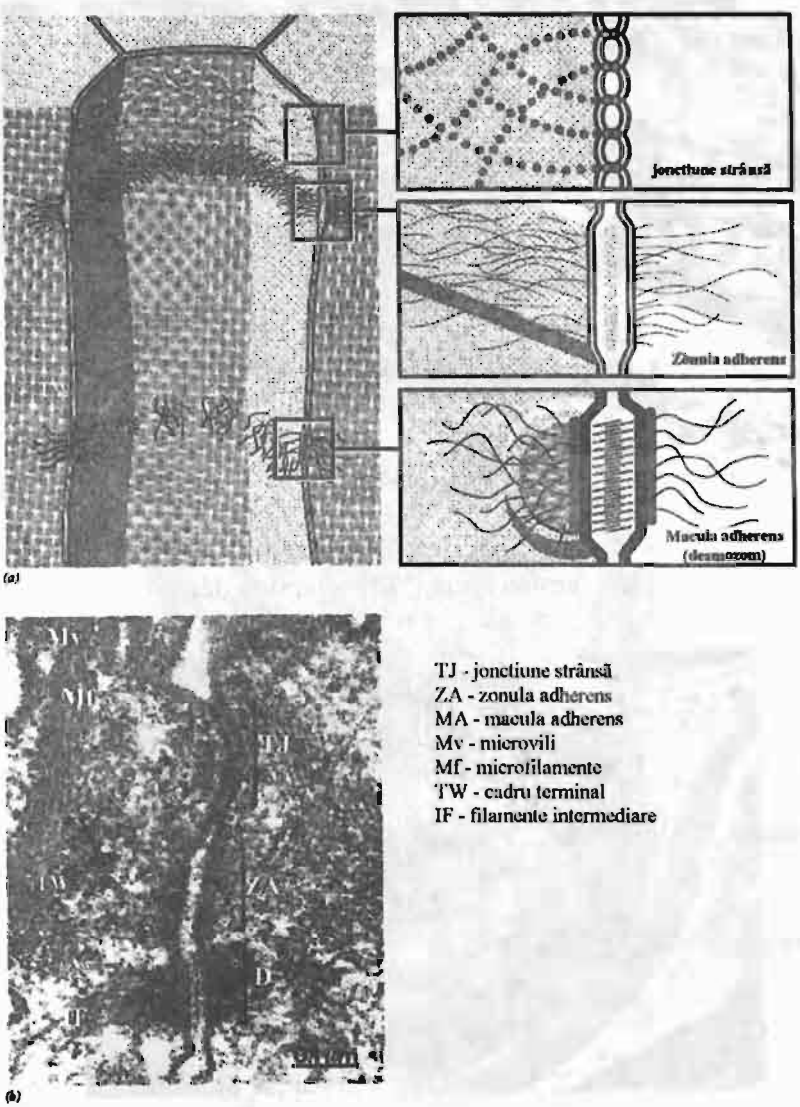



Fig. 8. Joncţiunile intercelulare

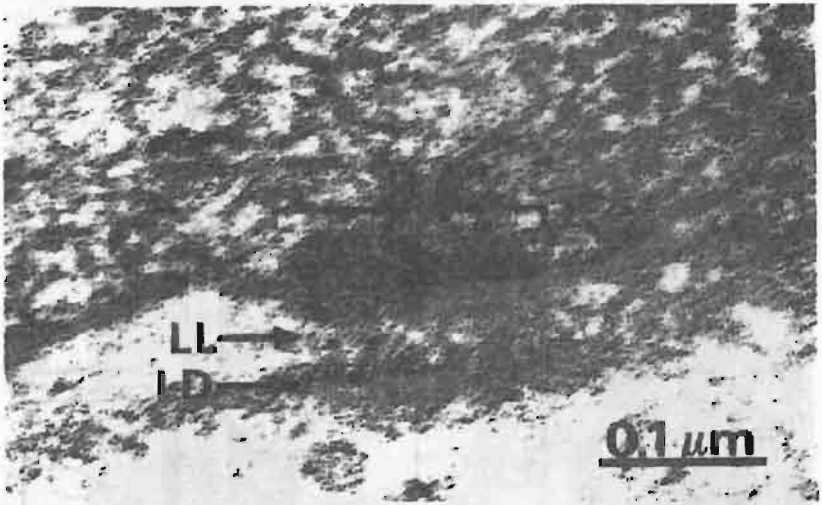



Fig. 10. Hemidesmozomi
(LL – lamina lucida; LD – lamina densa)

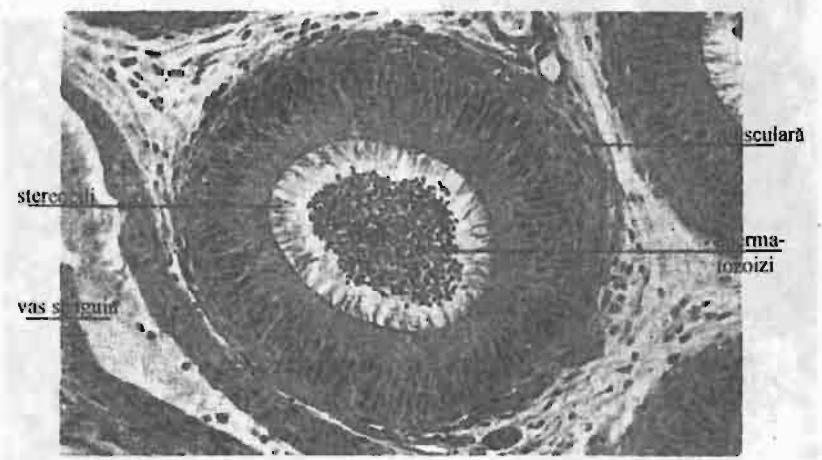



Fig. 12. Epididim – stereocili

Fig. 11. Labirint bazal – ME

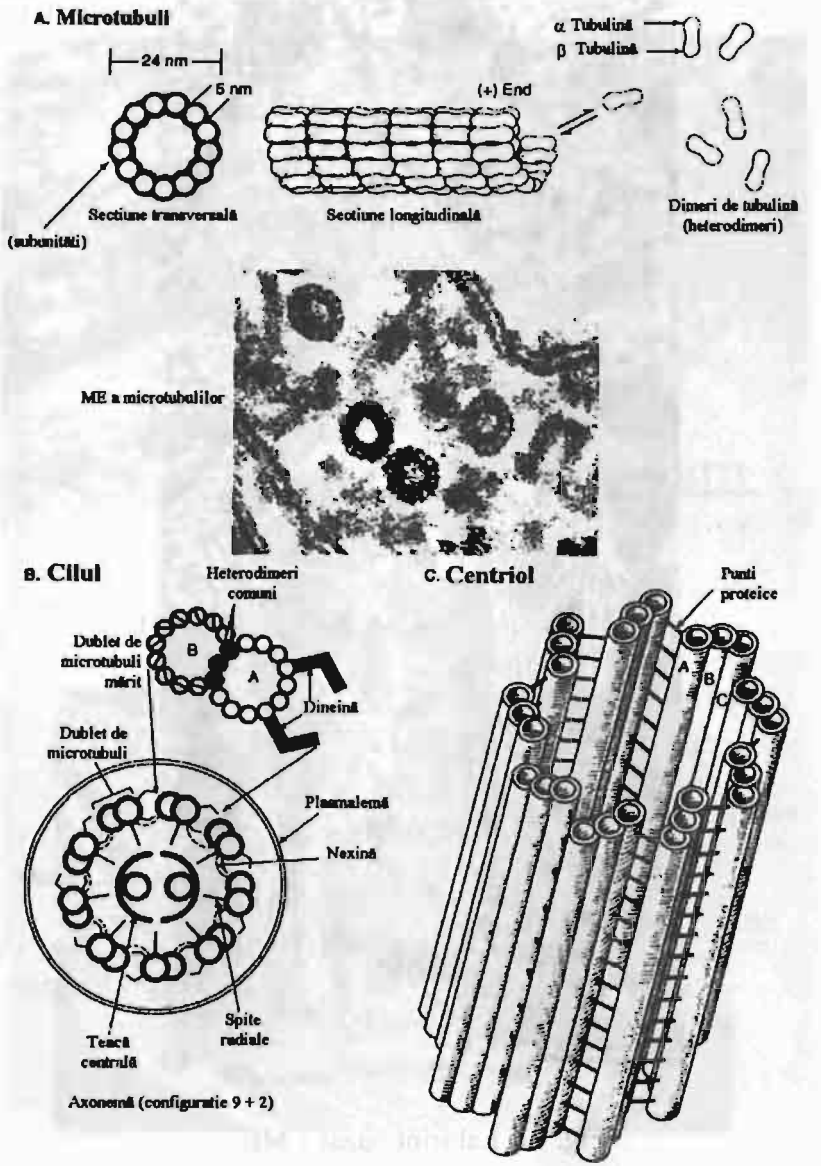



Fig. 13. Microtubuli, cili, centrioli

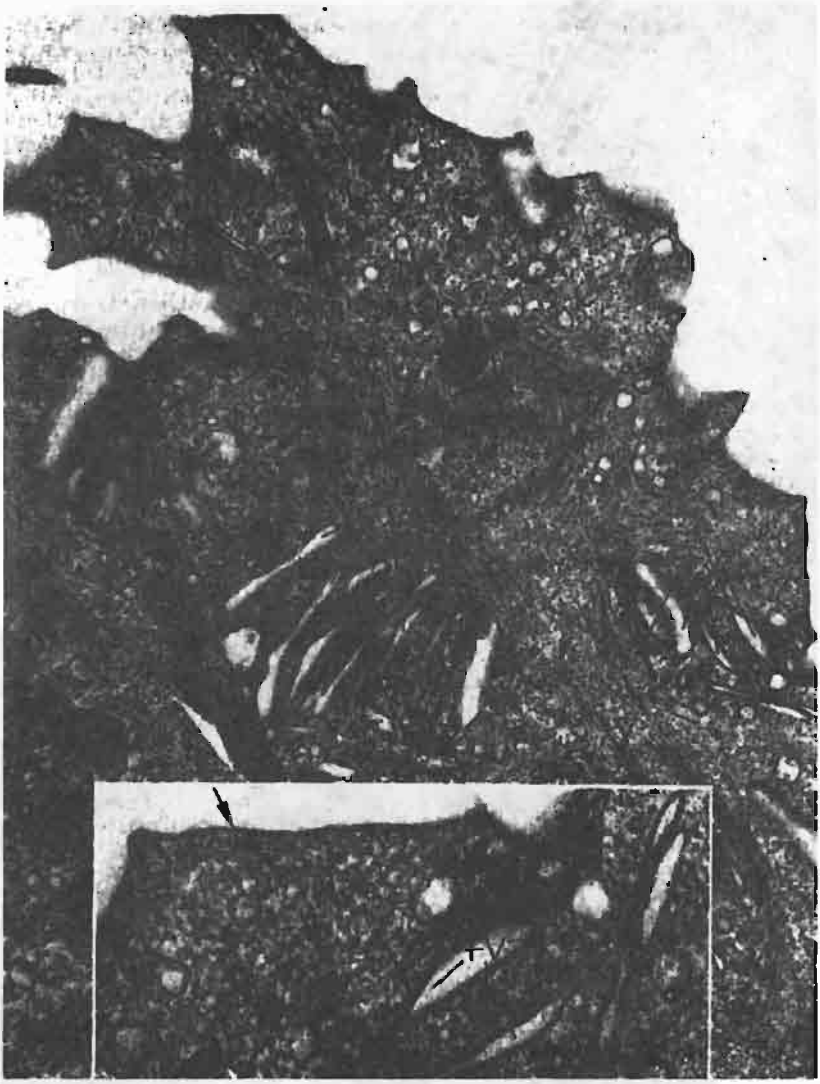


Fig. 14. Uroteliu – celula de suprafață – ME de transmisie

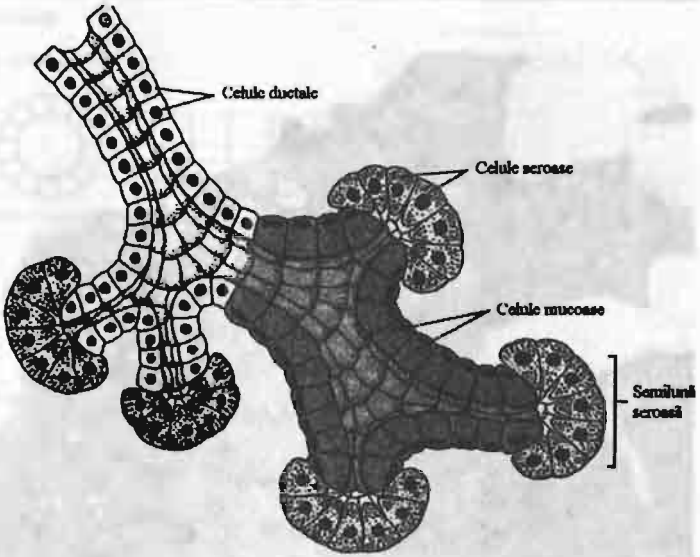



Fig. 15. Diagrama glandei tubulo-acinare

Fig. 16. Glanda sebacee

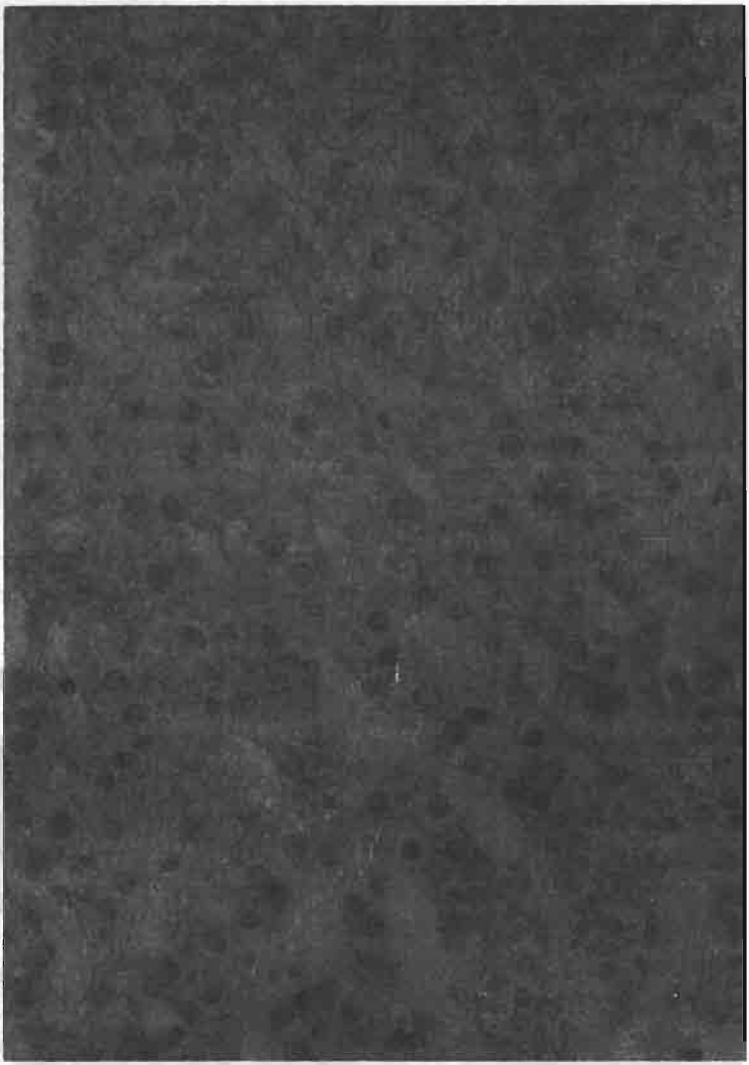


Fig. 17. Dispoziţia cordonală a glandei suprarenale – zona fasciculată şi reticulată

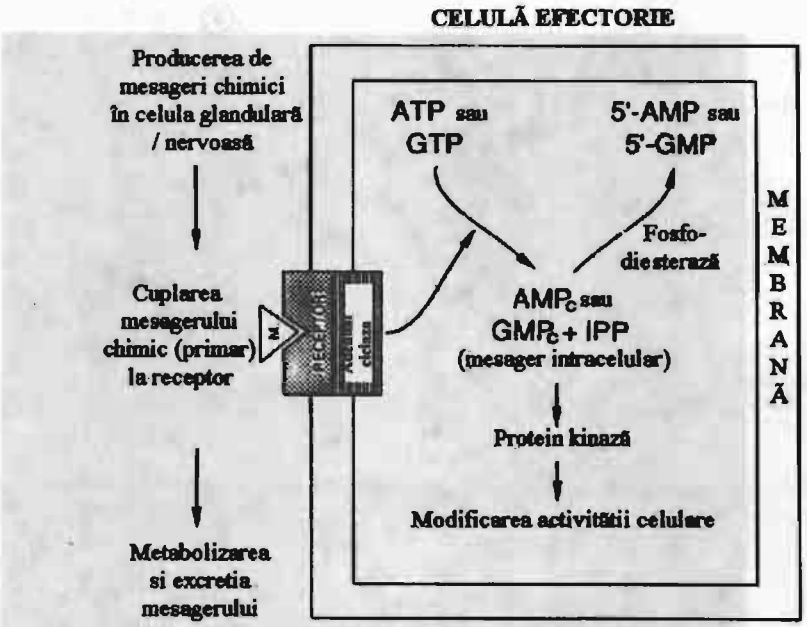



Fig. 18. Activarea adenilat-ciclazei de către mesagerul I

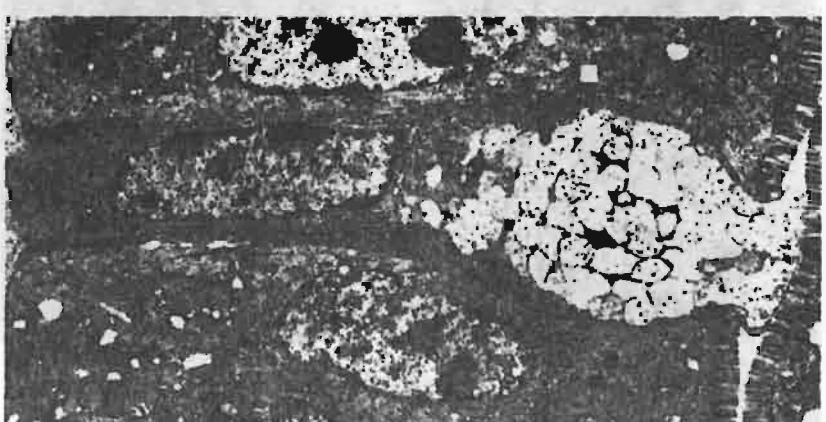


Fig. 19. Celula caliciformă – ME

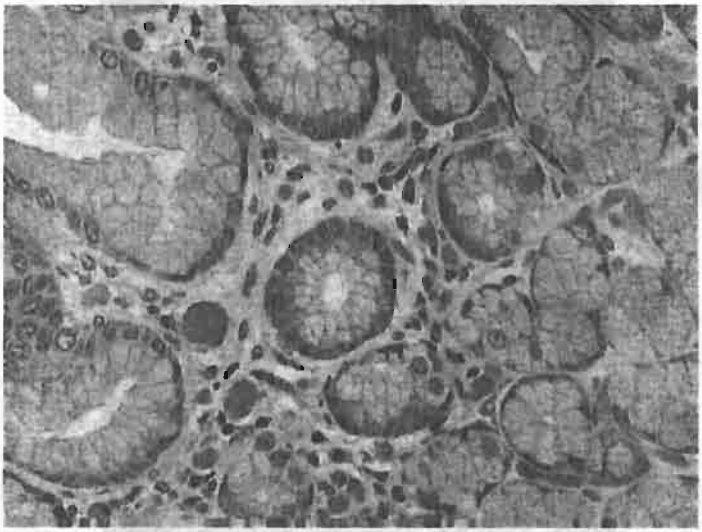


Fig. 20. Acini mucoşi

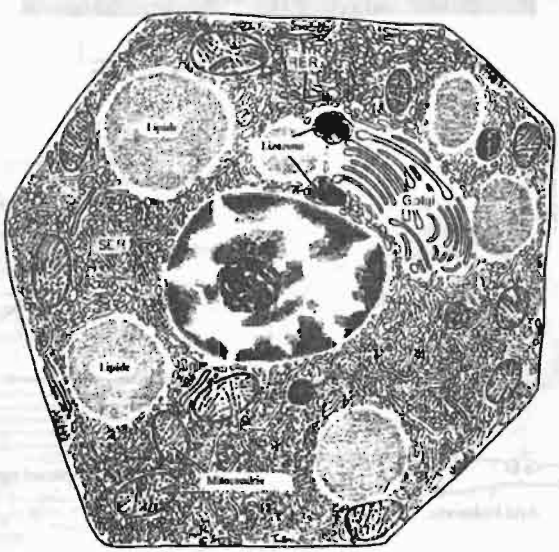



Fig. 21. Celula secretantă de steroizi-ultrastructură

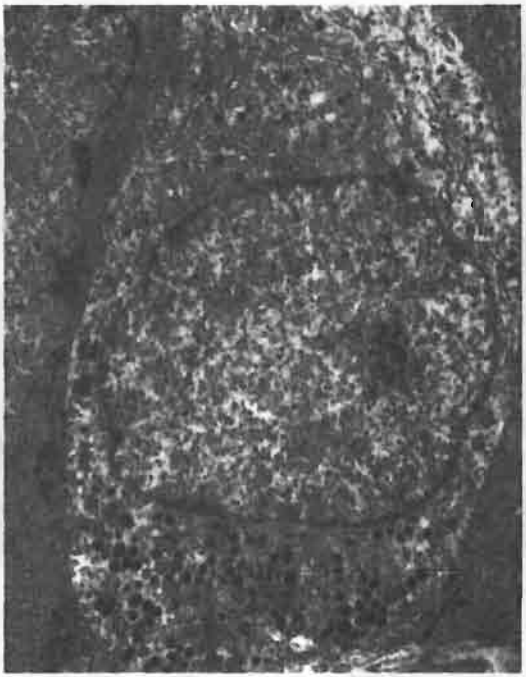


Fig. 22. Celulă DNES – ME

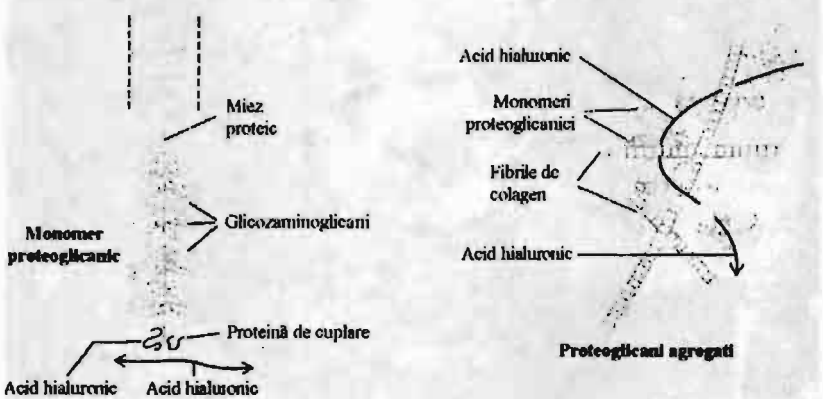



Fig. 23. Proteoglicani

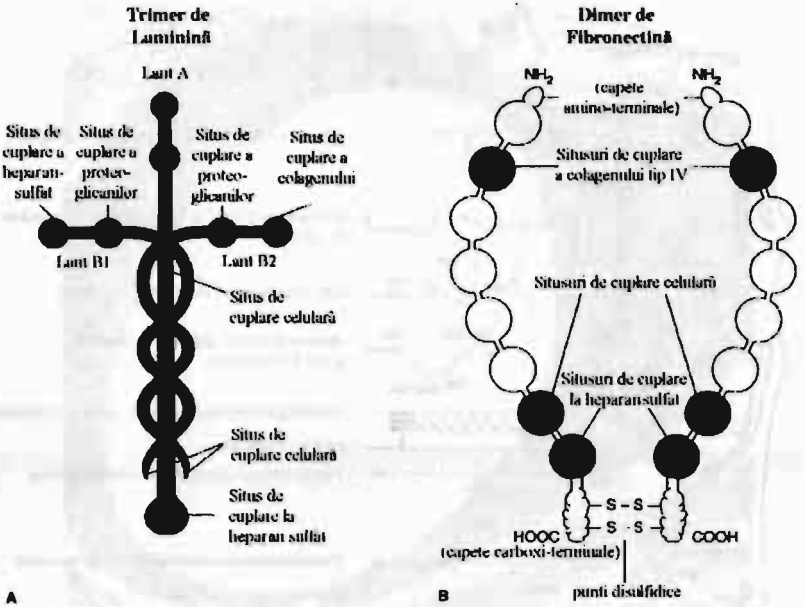



Fig. 24. Laminina, Fibronectina

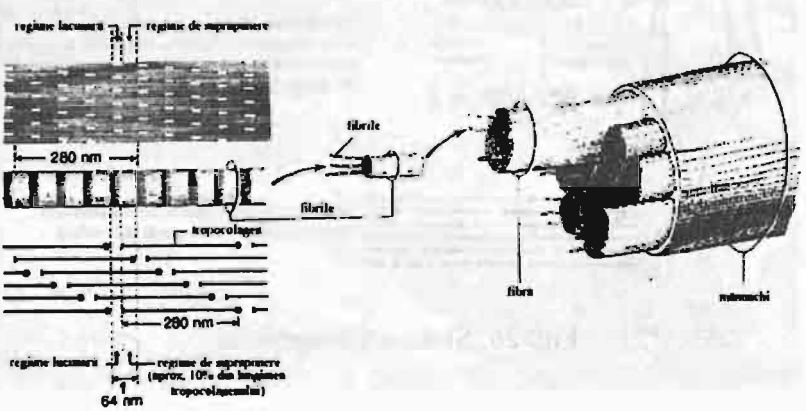



Fig. 25. Molecula de Colagen

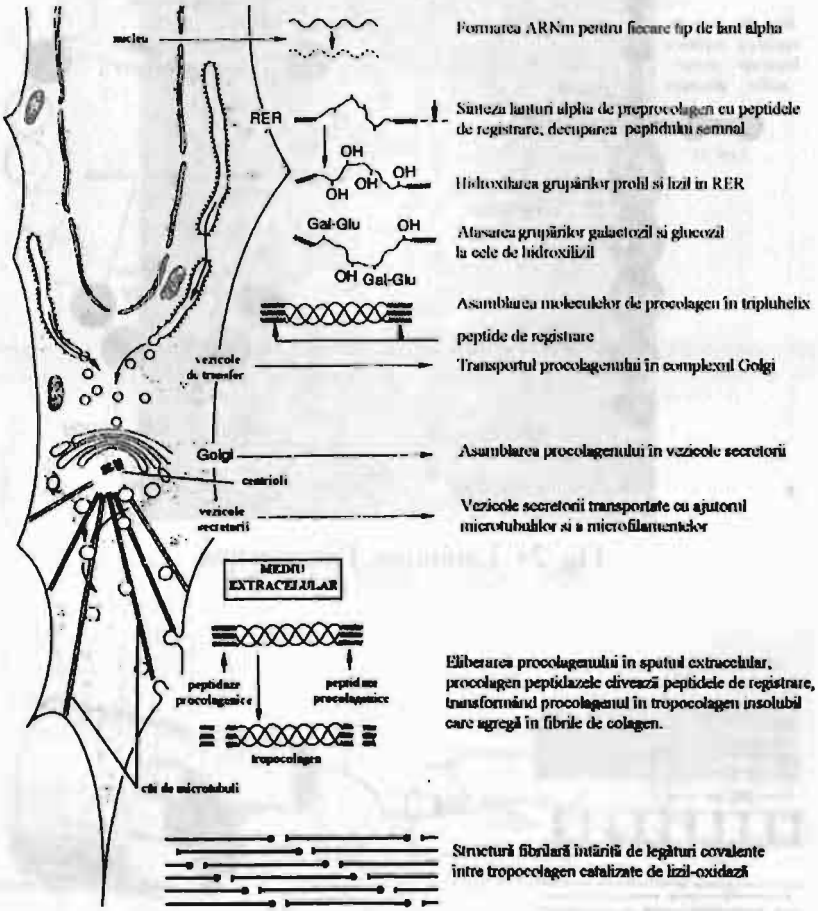

nucleu
Formarea ARNm pentru fiecare tip de lant alpha
RER
Sinteza lanturi alpha de preprocolagen cu peptidele de registrare, decuparea peptidului semnal
OH
OH
OH
Hidroxilarea grupărilor prolil si lizil in RER
Gal-Glu
OH
OH Gal-Glu
Atasarea grupărilor galactozil si glucozil la cele de hidroxilizil
Asamblarea moleculelor de procolagen în tripluhelix
peptide de registrare
vezicole de transfer
Transportul procolagenului în complexul Golgi
Golgi
Asamblarea procolagenului în vezicole secretorii
centrioli
vezicole secretorii
Veziculele secretorii transportate cu ajutorul microtubulilor si a microfilamentelor
MEDIU EXTRACELULAR
peptidaze procolagenice
peptidaze procolagenice
Eliberarea procolagenului în spatul extracelular, procolagen peptidazele clivează peptidele de registrare, transformând procolagenul în tropocolagen insolubil care agregă în fibrile de colagen.
tropocolagen
căi de microtubuli
Structură fibrilară întărită de legături covalente între tropocolagen catalizate de lizil-oxidază

Fig. 26. Sinteza Colagenului

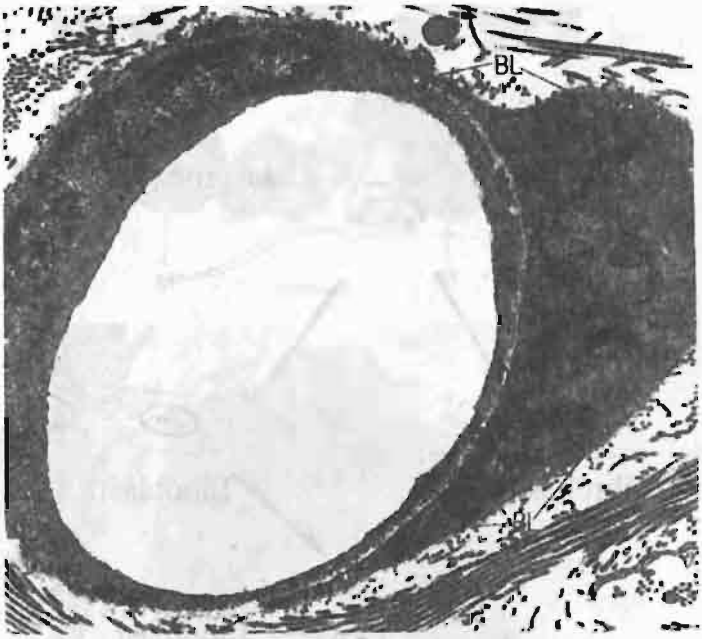



Fig. 27. Pericit

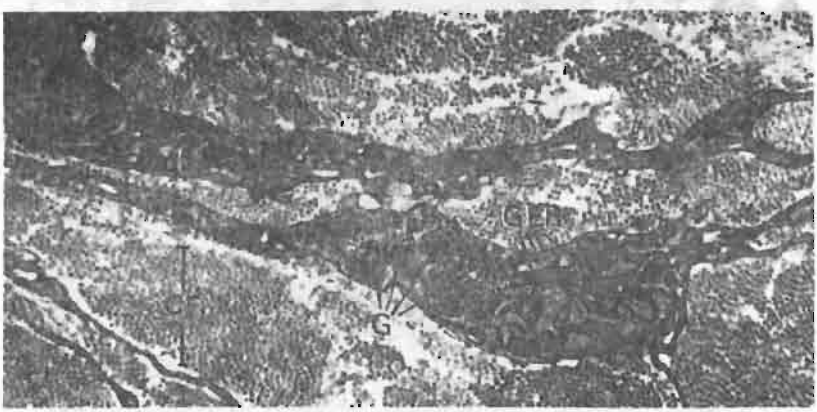



Fig. 28. Fibroblast

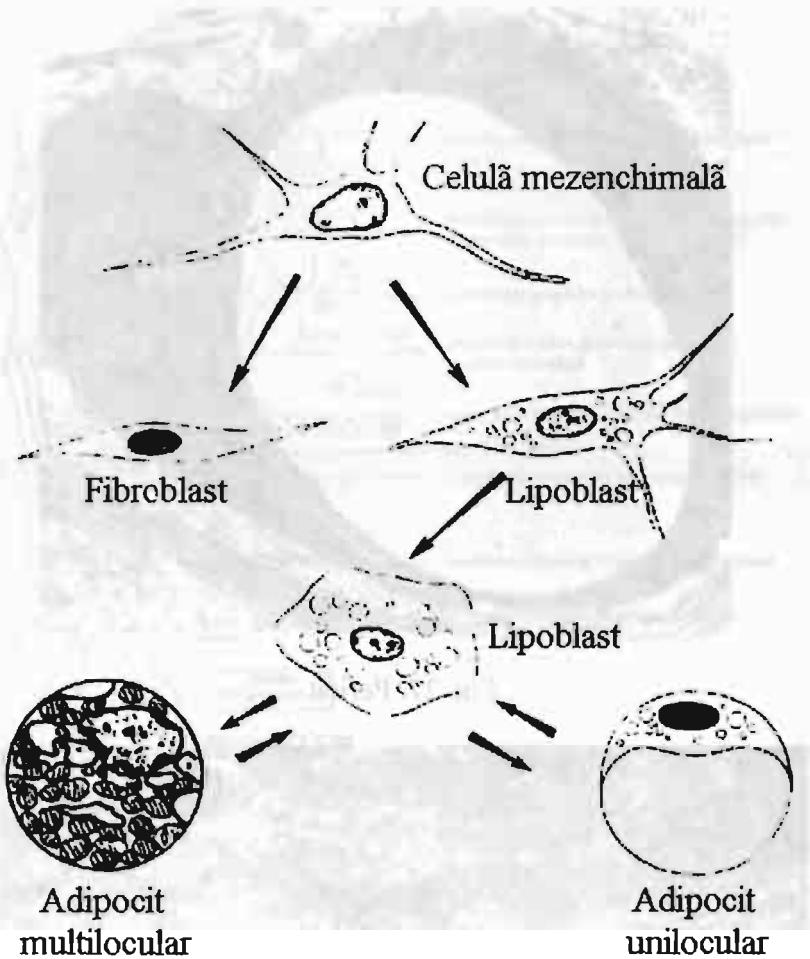



Fig. 29. Dezvoltarea adipocitului

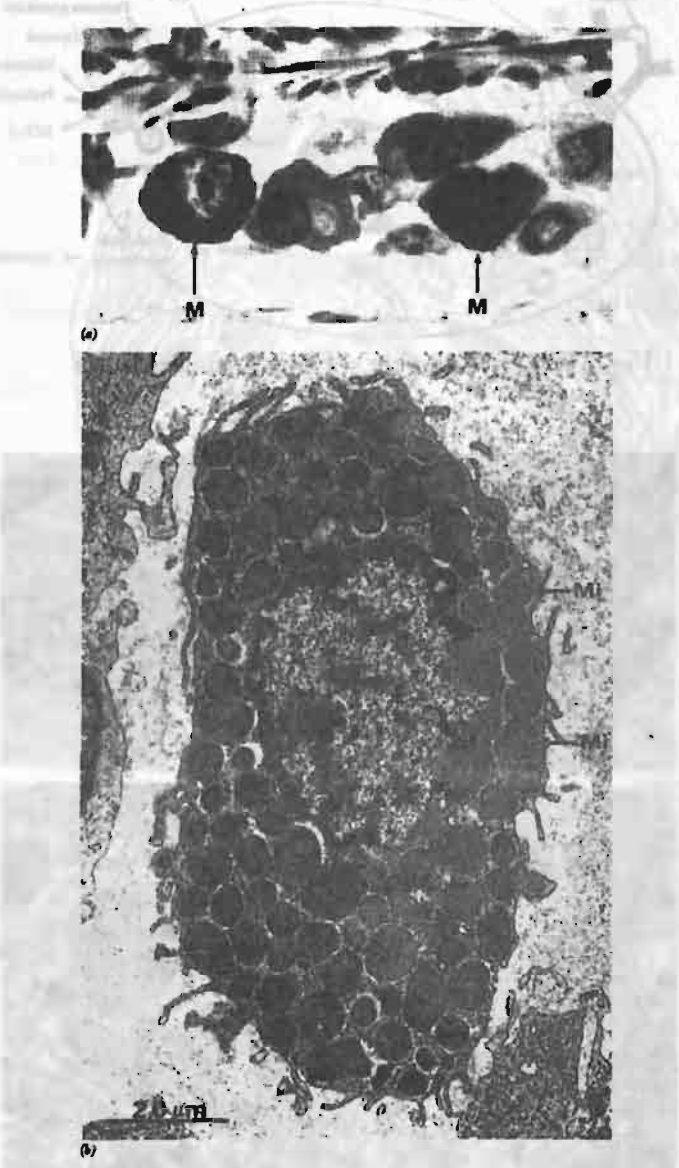



Fig. 30. Mastocitul

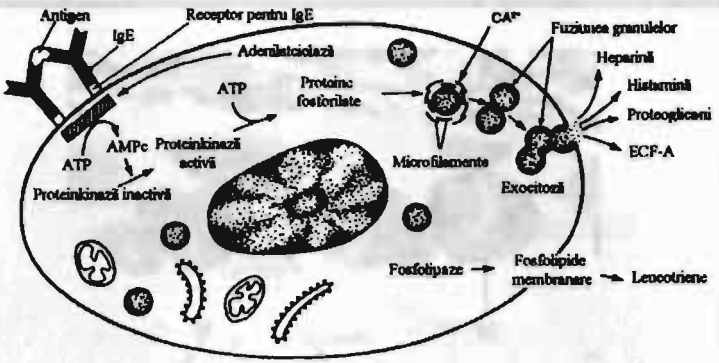



Fig. 31. Activitatea de secreţie a Mastocitului

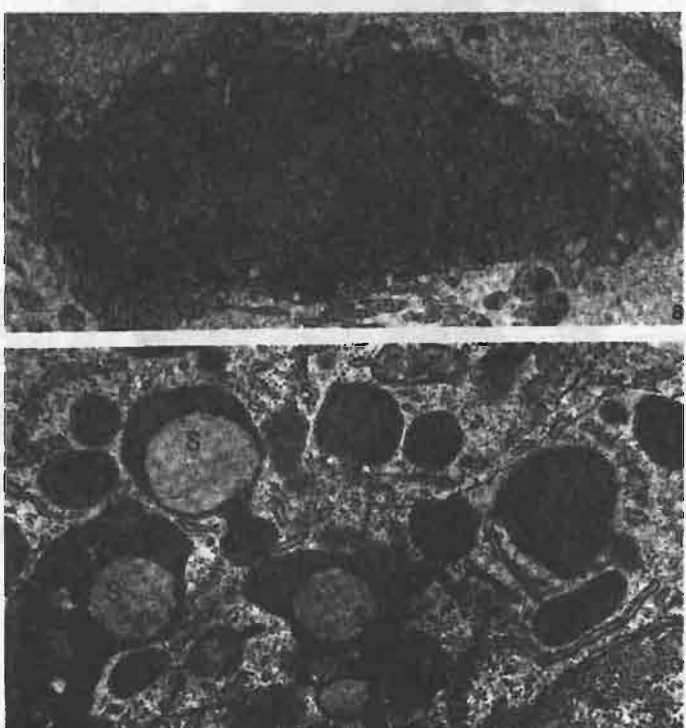


Fig. 32. Macrofagul – ME

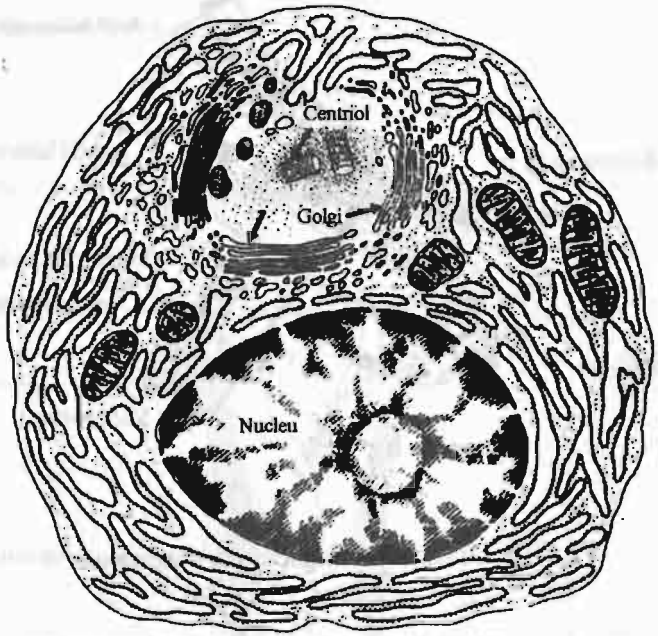



Fig. 33. Plasmocitul – ME

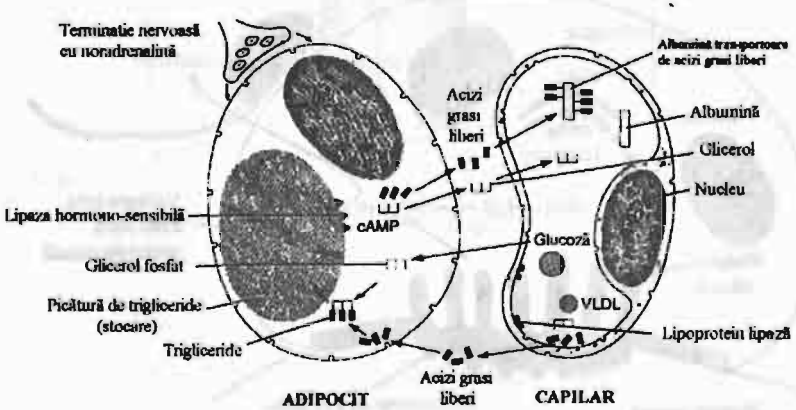



Fig. 34. Funcțiile adipocitului

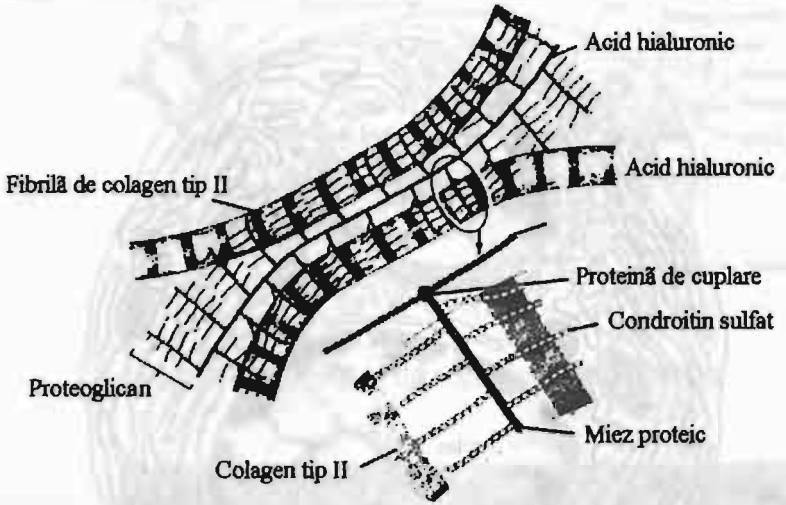



Fig. 35. Diagrama matricei cartilaginoase

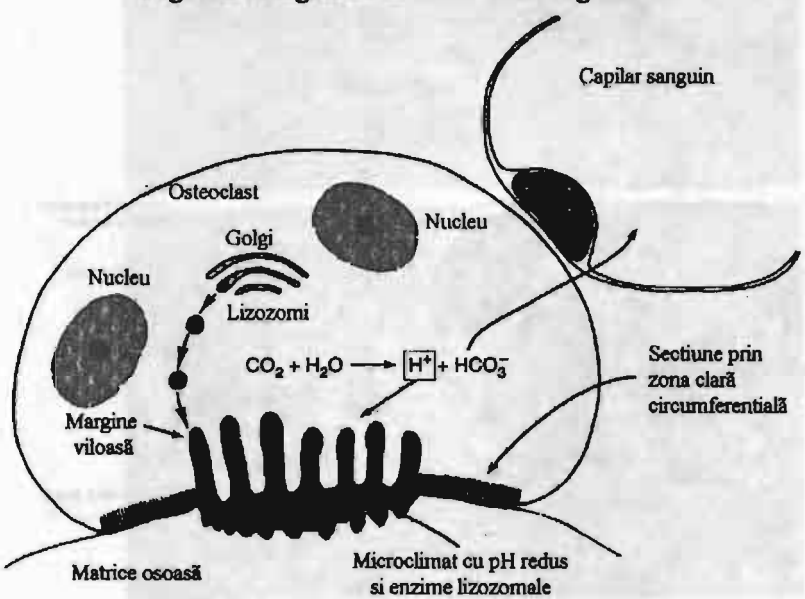



Fig. 36. Osteoclastul şi resorbţia osoasă

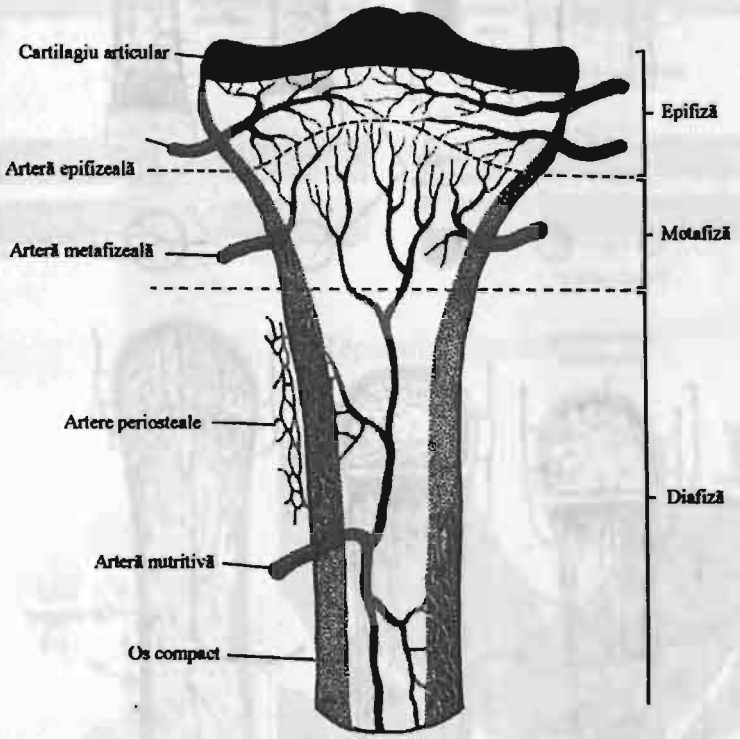



Fig. 37. Osul lung

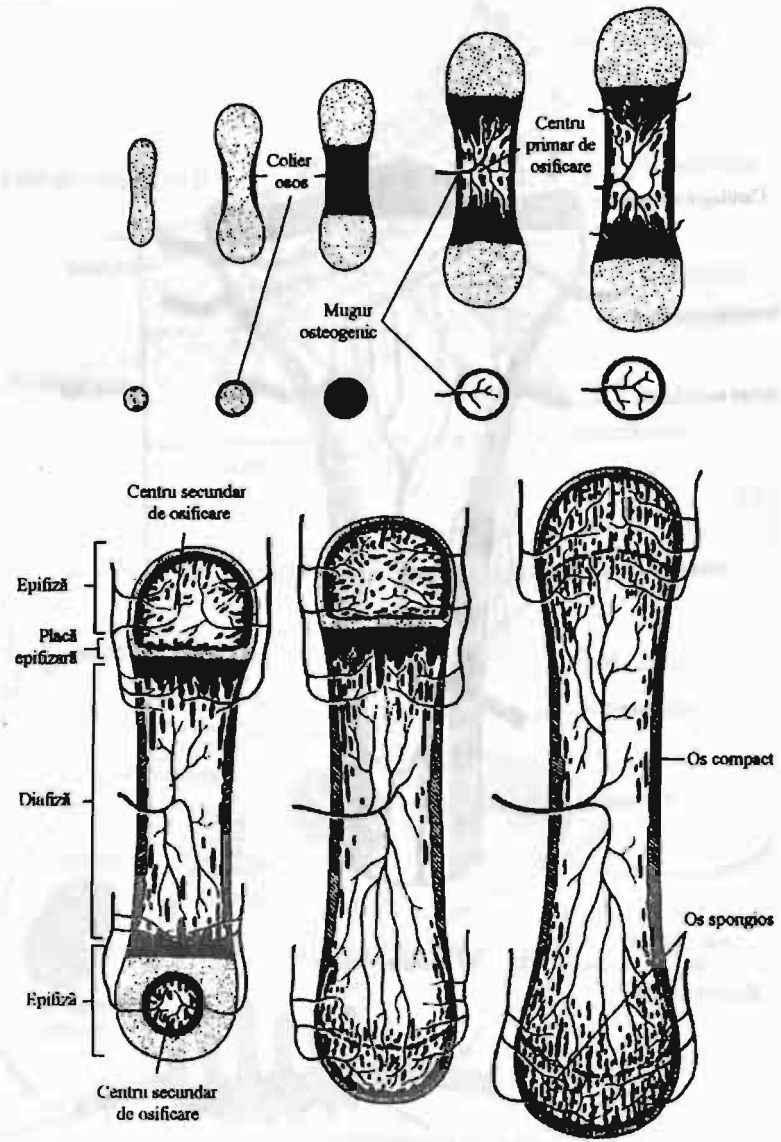



Fig. 38. Formarea osului

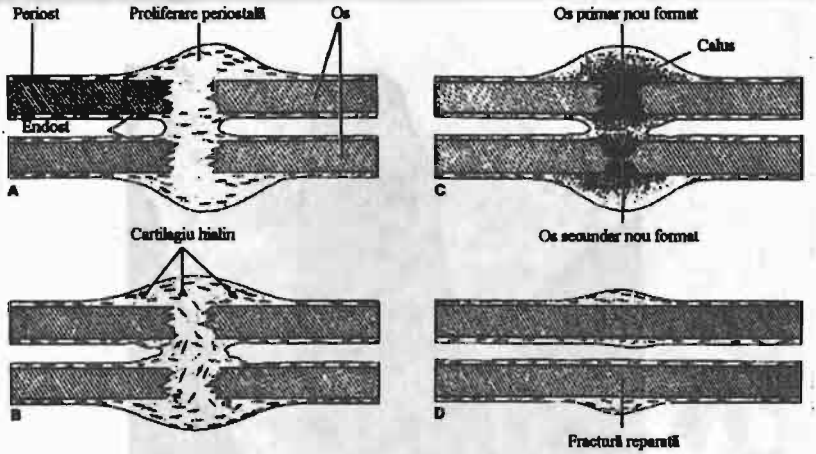



Fig. 39. Repararea fracturilor

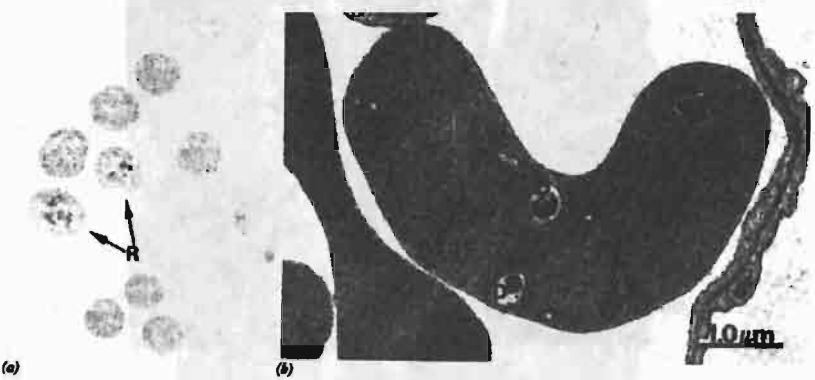



Fig. 40. Reticulocitul

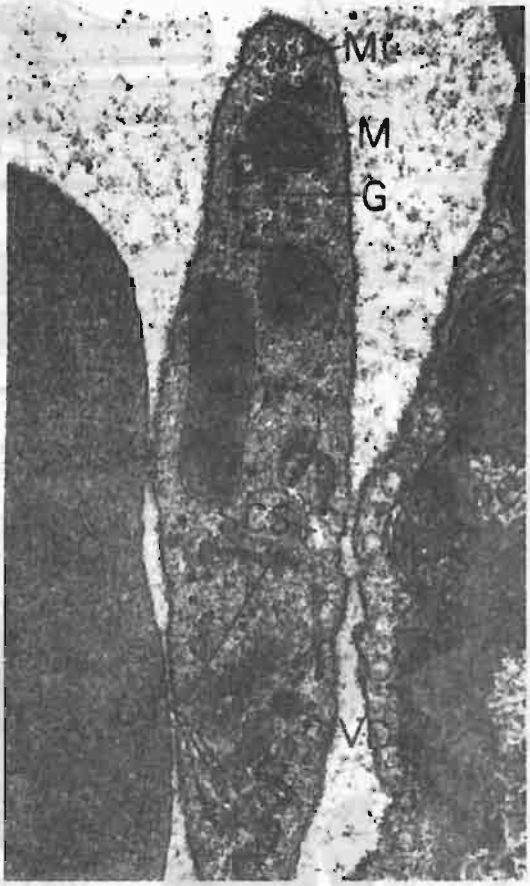



Fig. 41. Placheta – ME
M – mitocondrie; MT – microtubuli; SCS – sistem superficial de conectare; DTS – sistem tubular dens; A – granule α; VDG – granulă foarte densă; G – glicogen; EnC – celulă endotelială; RBC - hematie

Fig. 42. Neutrofilul – ME

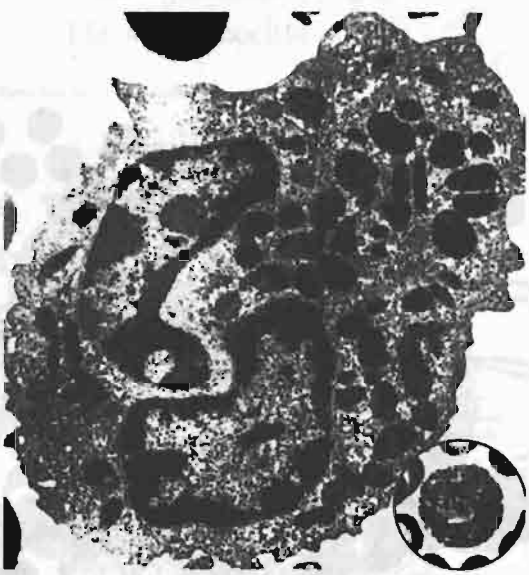


Fig. 43. Eozinofilul – ME

Fig. 44. Bazofilul – ME

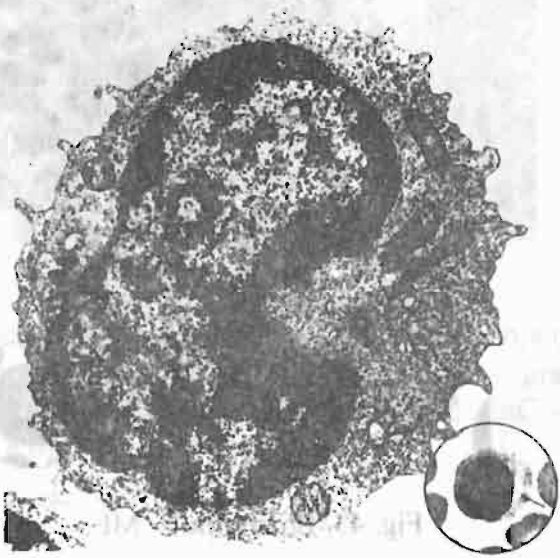


Fig. 45. Limfocitul mediu – ME

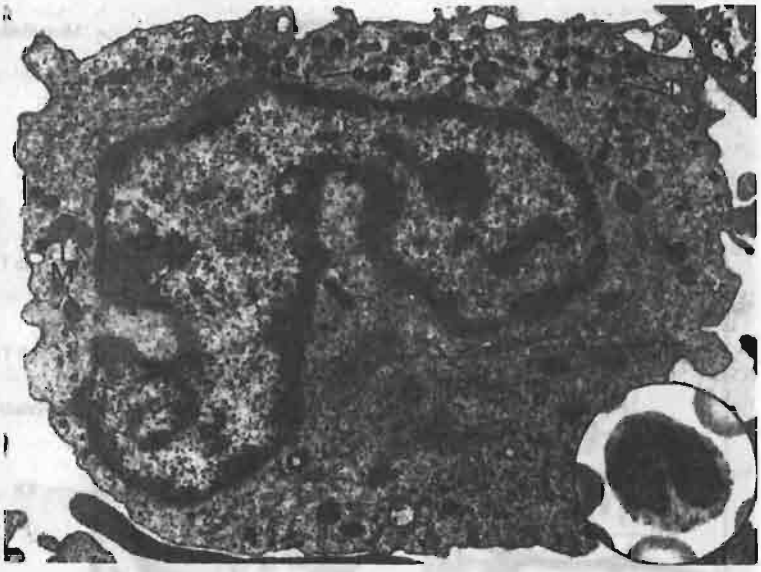


Fig. 46. Monocitul – ME

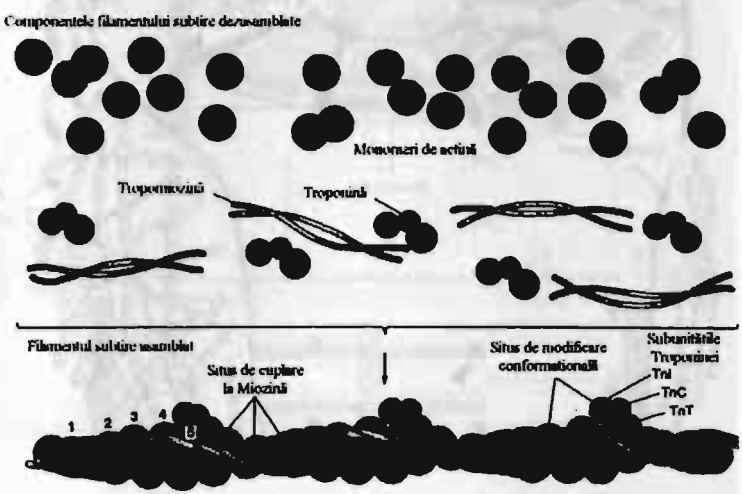



Fig. 47. Filamentul subțire

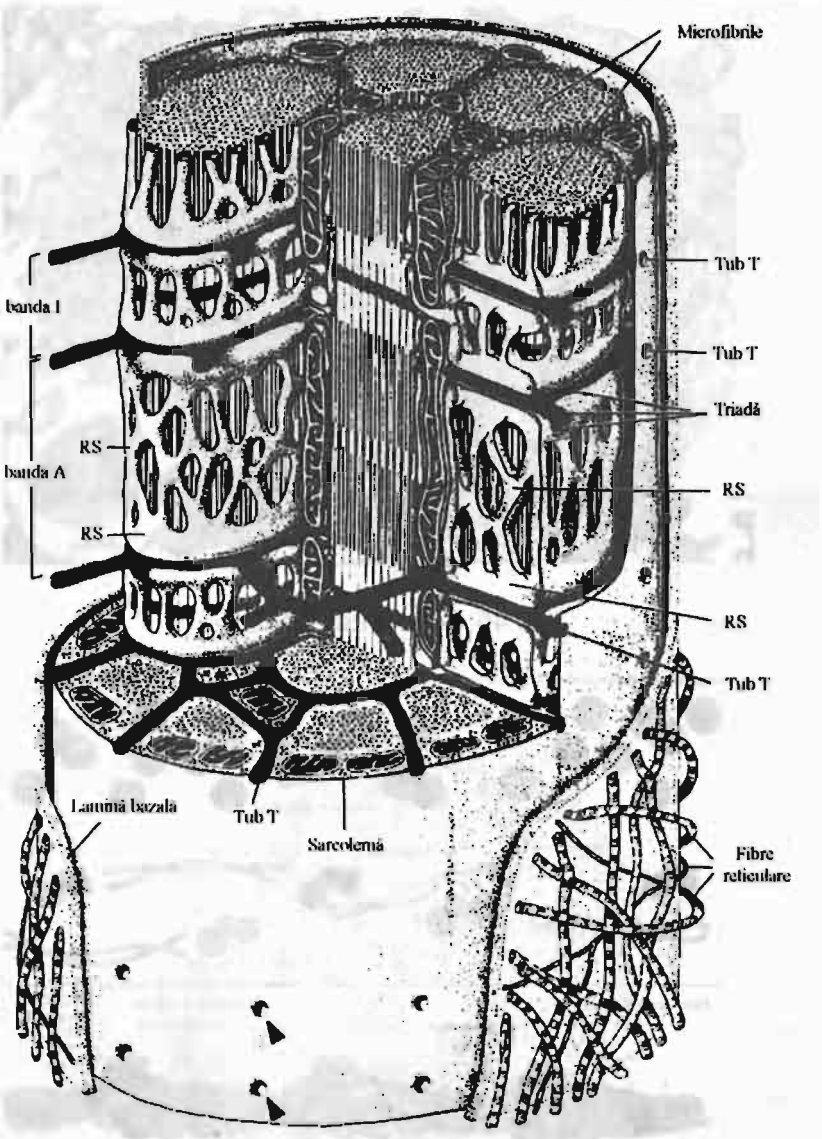



Fig. 48. Ultrastructura fibrei musculare scheletale

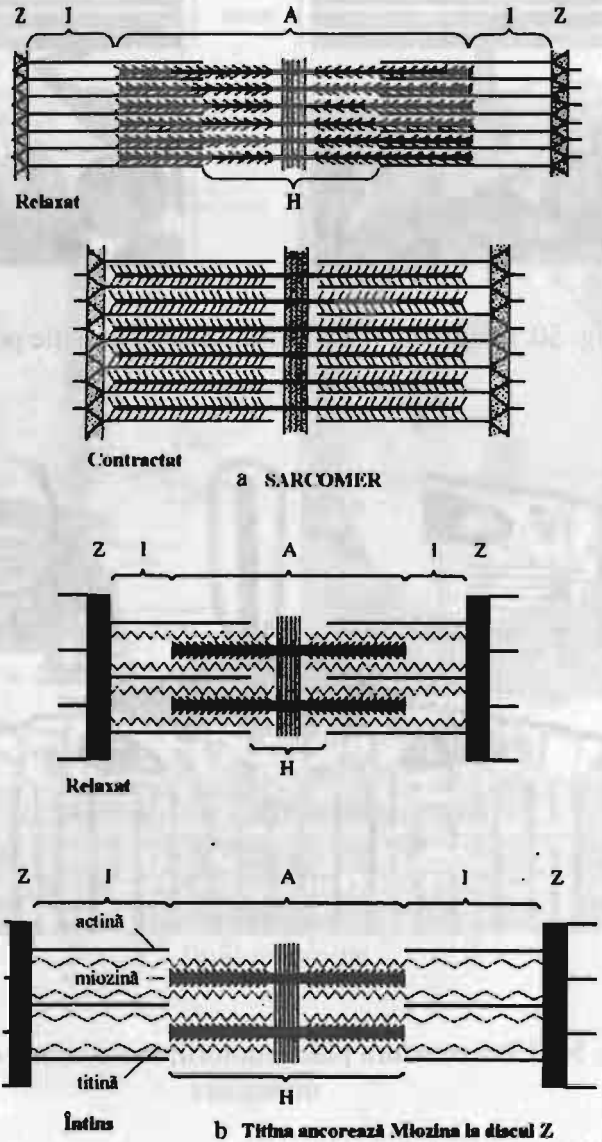



Fig. 49. Sarcomerul în stare de relaxare şi de contracţie

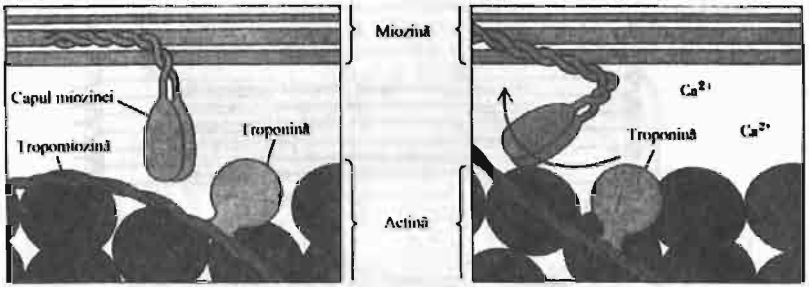



Fig. 50. Diagrama mecanismului de contracţie prin glisare

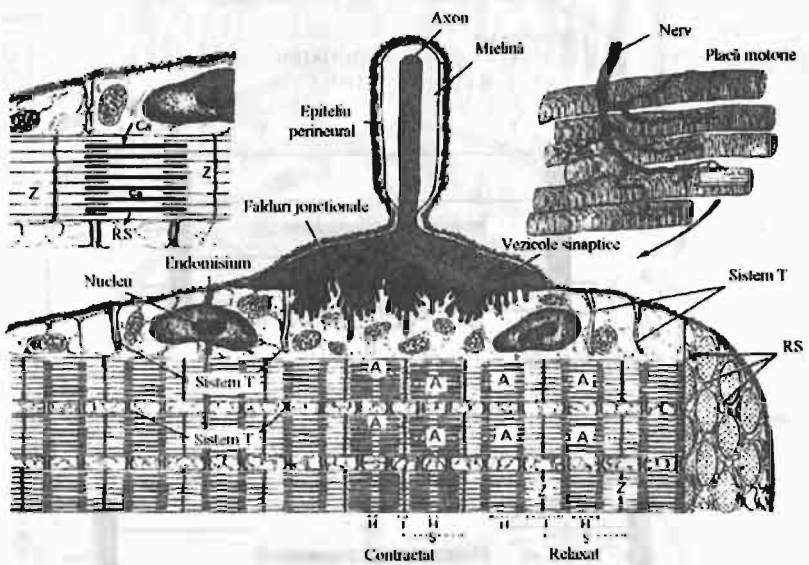



Fig. 51. Ultrastructura plăcii motorii; mecanismul contracţiei musculare

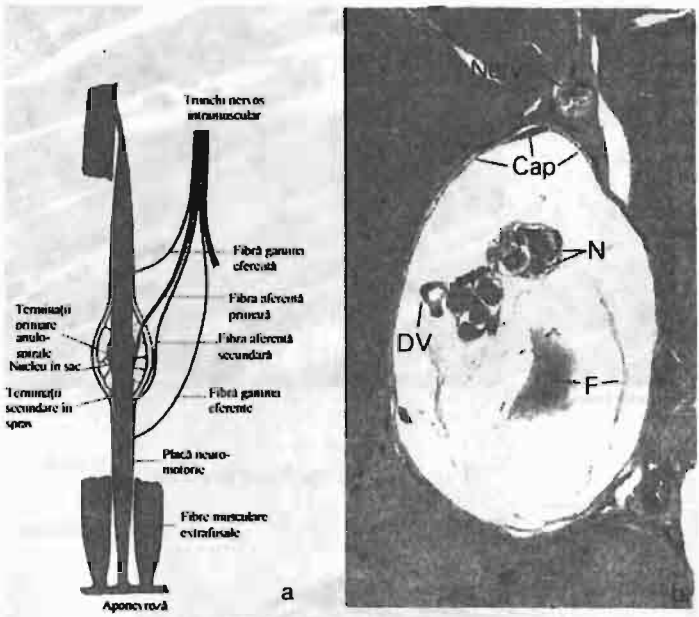



Fig. 52. Fusul muscular
a – schemă; b – secțiune transversală
Cap – capsulă
N – nuclei
DV – capilar
F – fluid precipitat

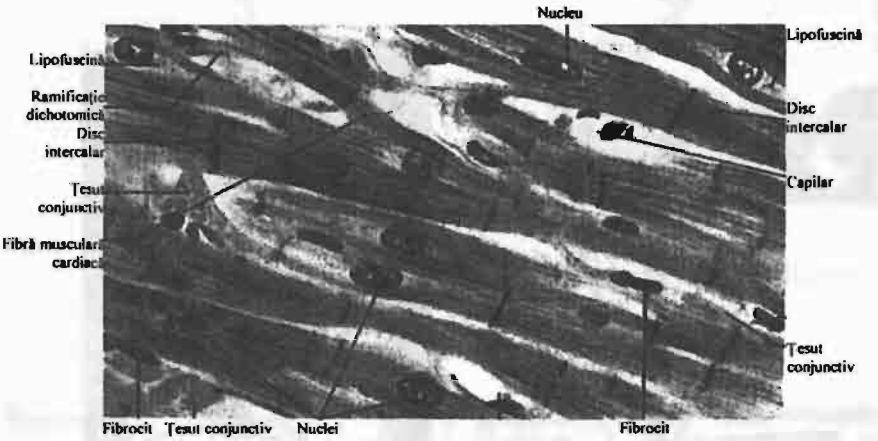



Fig. 53. Mușchiul cardiac

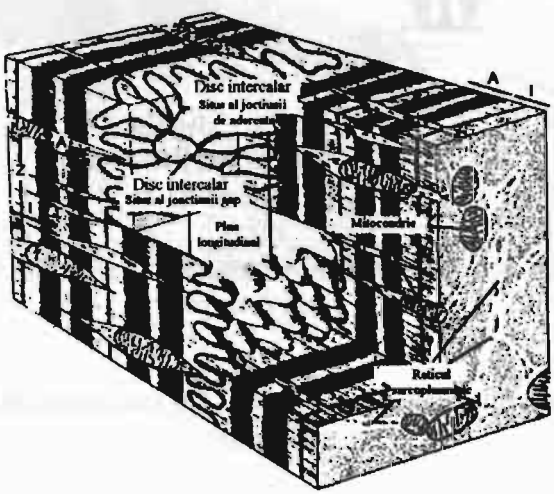



Fig. 54. Ultrastructura discului intercalar

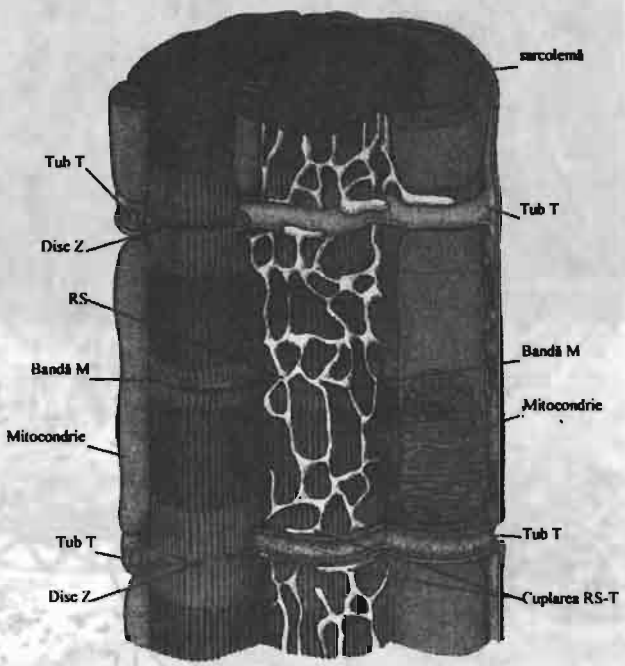



Fig. 55. Ultrastructura fubrei musculare cardiace ventriculare

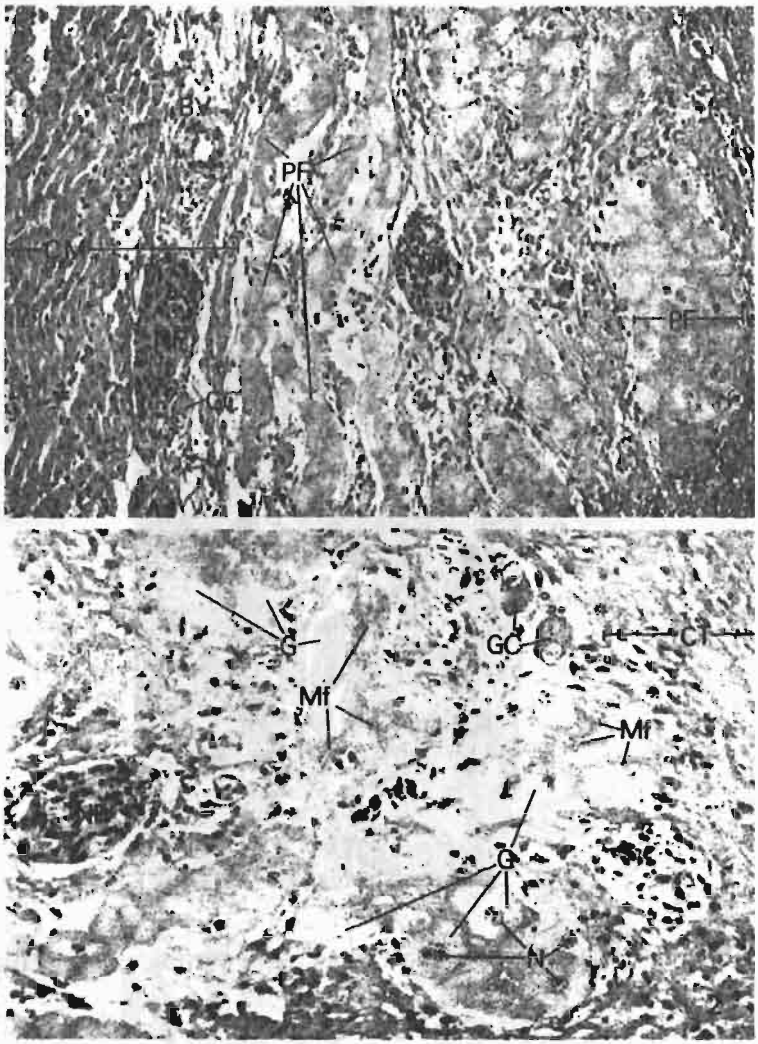



Fig. 56. Fibrele Purkinje

BV – vas sanguin; CM – fibre musculare cardiace; CT –țesut conjunctiv; G – glicogen; GC – celule ganglionice; Mf – miofibrile; N – nucleul celulei Purkinje; NF – fibră nervoasă; PF – fibră Purkinje

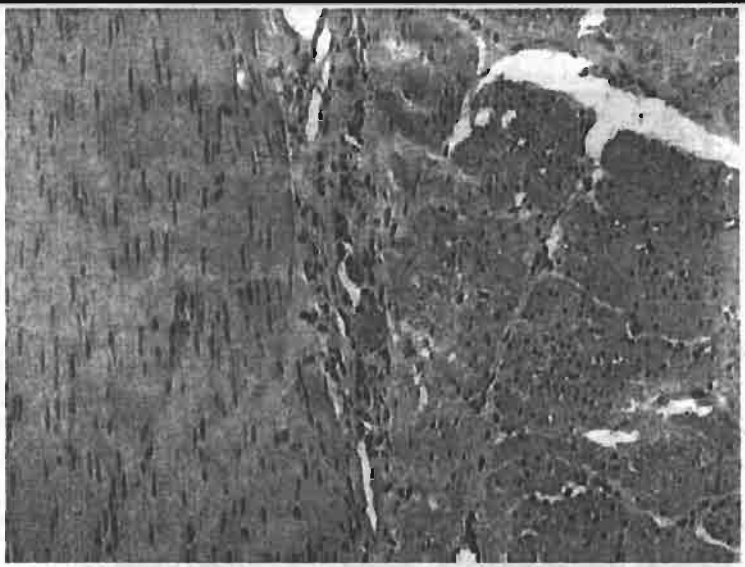


Fig. 57. Muşchiul neted – perete intestinal

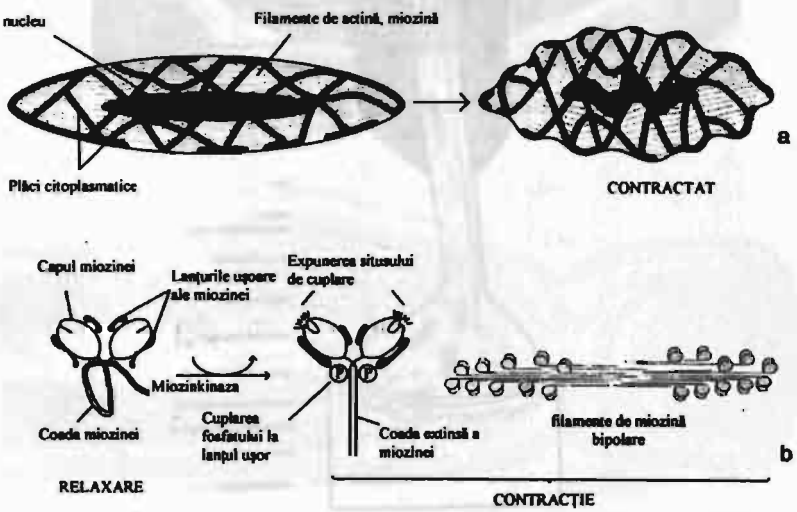



Fig. 58. Fibra musculară netedă, mecanismul contracţiei

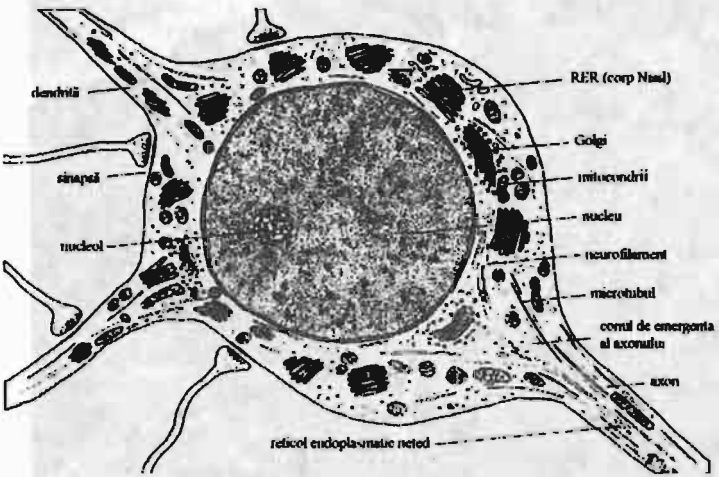



Fig. 59. Ultrastructura neuronului

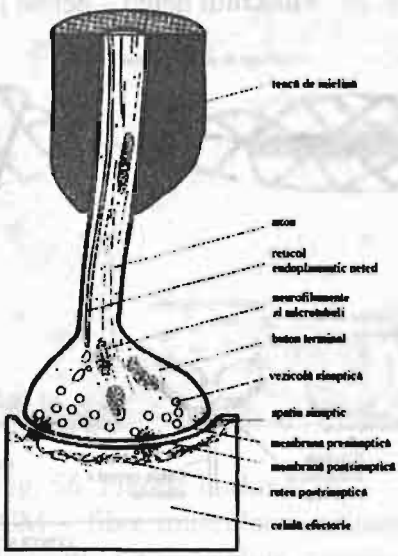



Fig. 60. Sinapsa

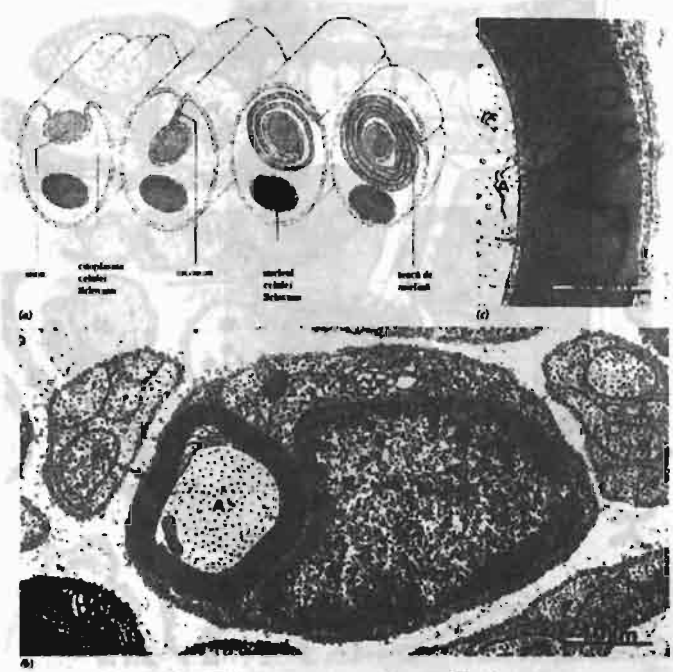


Fig. 61. Fibra nervoasă mielinizată

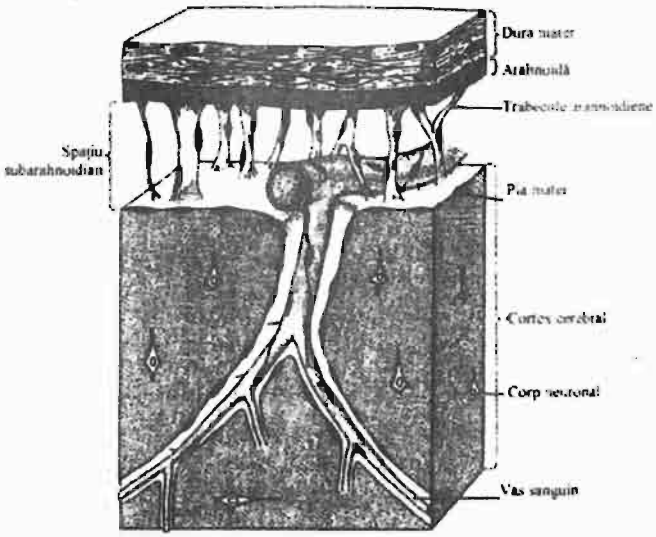



Fig. 64. Meningele

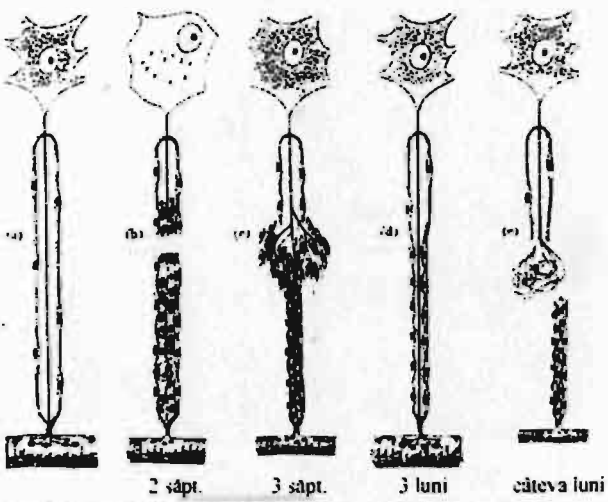



Fig. 65. Regenerarea nervului